DER EINFLUSS DES NERVUS VAGUS AUF DIE EXOKRINE PANKREASSEKRETION

vorgelegt von
Franz Graf von Buquoy
München

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546017_0079

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn)

DER EINFLUSS DES NERVUS VAGUS AUF DIE EXOKRINE PANKREASSEKRETION

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Franz Graf von Buquoy
München

München 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. M. M. Forell
Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25.4.1972

DER EINFLUSS DES NERVUS VAGUS AUF DIE EXOKRINE PANKREASSEKRETION

A) Allgemeiner Teil

Der Vagus als der trophotrope Faktor des vegetativen Nervensystems.

1) Abgrenzung des vegetativen Nervensystems
   a) funktionell
   b) anatomisch
2) Die anatomische Abgrenzung des n.vagus innerhalb des vegetativen Nervensystems
3) Die physiologische Bedeutung des n. vagus als trophotroper Faktor des vegetativen Nervensystems

B) Spezieller Teil

Die Rolle des n. vagus bei der exokrinen Pankreassekretion

1) Historischer Rückblick
2) Innervierung des Pankreas unter besonderer Berücksichtigung des n. vagus
   a) Äussere Innervierung
   b) Anordnung der Nervenelemente innerhalb des Pankreas
      α) Ganglienzellen
      β) Verlauf der Nervenfasern
3) Mechanismus der Vaguswirkung auf die Pankreassekretion
4) Effekt der Vagusreizung
   a) Sekretorischer Effekt
   b) Inhibitorischer Effekt
   c) Vasomotorischer Effekt
   d) Untersuchung der der Vagusreizung ähnlichen Wirkung der Sympathicusreizung

5) Imitation der Vaguswirung durch parasympathikomimetische Medikamente
   a) Einteilung der Parasympathikomimetika
      α) direkte
      β) indirekte
   b) Ihre experimentelle Anwendung
   c) Wirkung der Insulinhypoglykämie auf die Pankreassekretion
6) Ausschaltung der Vaguswirkung
   a) Durch Parasympathikolytika
      α) Allgemeines
      β) Experimentelle Anwendung
   b) Durch Ganglienblocker
   c) Durch Vagotomie
7) Zusammenwirken zwischen nervöser und hormoneller Pankreassekretion
   a) Literaturrückblick
      α) Auswirkung der Vagusstimulierung auf die durch Sekretin und Pankreozymin hervorgerufene Pankreassekretion
      β) Wirkung der Parasympathikomimetika kombiniert mit Sekretin und Pankreozymin
      γ) Einfluß der Vagotomi auf Sekretin und Pankreozymin.
      δ) Wirkung von Parasympathikolytika kombiniert mit Sekretin und Pankreozymin.
   b) Mechanismus des Zusammenwirkens
      α) Cholinerge Freisezung der Hormone
      β) Sensibilisierung der Drüse auf Sekretin und Pankreozymin durch Vaguswirkung
8) Bedeutung des n.vagus für die Verdauung unter besonderrer Berücksichtigung des gastropankretischen Reflexes

MEINEN ELTERN IN DANKBARKEIT

GEWIDMET

Herrn Professor Dr. M. M. Forell möchte ich meinen besonderen Dank aussprechen für die Überlassung des Themas.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. Otte für seine ständige und freundliche Bereitschaft zur Unterstützung bei der Arbeit.

Lebenslauf

Am 12. Oktober 1944 wurde ich, Franz Graf von Buquoy, als letzter von drei Kindern des Großgrundbesitzers Ferdinand Graf von Buquoy und seiner Ehefrau Charlotte, geb. Gräfin Ledebur, in Prag/CSSR geboren.

Von 1950 bis 1954 besuchte ich die Volksschule in Bad Wiessee. Am 1. September 1954 trat ich in das humanistische Gymnasium in Tegernsee ein, wo ich im Juli 1963 das Reifezeugnis erhielt.

Von Oktober 1963 bis September 1965 leistete ich meinen Wehrdienst ab und wurde als Leutnant der Reserve entlassen.

Im Wintersemester 1965/66 begann ich das Medizinstudium an der Universität München. Hier legte ich im Wintersemester 1967/68 die ärztliche Vorprüfung und am 25. Juni 1971 die ärztliche Prüfung ab.

Von Oktober 1971 bis Januar 1972 war ich als Medizinalassistent an der chirurgischen Abteilung des Hl.-Geist-Krankenhaus in Köln tätig. Seit Februar 1972 habe ich eine Stelle als Medizinalassistent auf der medizinischen Abteilung des Kreiskrankenhaus Starnberg inne.

DER EINFLUSS DES NERVUS VAGUS AUF DIE EXOKRINE PANKREAS-SEKRETION

A) Allgemeiner Teil

Zahlreiche Wissenschaftler von HEIDENHAIN bis in die jüngste Zeit beschäftigten sich mit dem Problem des vagalen Einflusses auf die Pankreassekretion. Auf Grund widersprüchlicher Ergebnisse erschien es notwendig, eine Zusammenfassung der bisherigen Resultate zu bringen.

Der Vagus als der trophotrope Faktor des vegetativen Nervensystems

1) Abgrenzung des vegetativen Nervensystems
   a) funktionell

Das vegetative Nervensystem enthält die effektorischen Fasern für Herz, Drüsen und die glatte Muskulatur. Es regelt die Ordnung und das harmonische Zusammenspiel der Organfunktionen im eigenen Körper und ist somit für Atmung, Verdauung, Stoffwechsel, Sekretion, Fortpflanzung, Wasserhaushalt und Körpertemperatur verantwortlich. Man könnte es so als Innenweltnervensystem dem zerebrospinalen Aussenweltsystem gegenüberstellen, das die Beziehungen unseres Körpers zur Umwelt garantiert. Diese zwar in großen Zügen brauchbare Einteilung weist jedoch viele Ausnahmen vor. So wird z.B. die Pupille durch Lichteinfall, also einem äusseren Reiz, verengt, wobei der effektorische Reflex über das vegetative Nervensystem läuft (139).
Die Bezeichnung "Autonomes oder unwillkürliches Nerven-

system" deutet darauf hin, daß seine Funktionen auch ohne unseren Willen, also auch bei Bewußlosigkeit gesteuert werden. Allerdings gibt es auch Menschen, die willkürlich die Schlagfrequenz des Herzens verlangsamen und beschleunigen können oder imstande sind, willkürlich Blutgefäße zu verengen. Auch die Entleerung der Harnblase ist ein willkürlicher Vorgang. Andererseits vollzieht sich ein grosser Teil der Skelettmuskelaktivität ebenfalls unwillkürlich. Eine scharfe Abgrenzung gegenüber dem zerebrospinalen System ist somit nicht möglich, da beide Systeme an vielen Vorgängen gemeinsam beteiligt sind.
CLARA bezeichnet das idiotrope System, wie er den Parasympathikus nennt, als "Etappe", da es unbekümmert um die Verhältnisse des Individuums zur Umwelt, die Voraussetzungen für die Leistungsfähigkeit des zerebrospinalen, des sogenannten oikotropen Systems, die "Front" schafft.

b) anatomisch

Auch im vegetativen Nervensystem bildet der Leitungsbogen das Bauelement. Jedoch unterscheidet sich dieser grundsätzlich vom zerebrospinalen Leitungsbogen. Während bei diesem der efferente Schenkel nur aus einem Neuron besteht, weist er beim autonomen Nervensystem zwei, nämlich das präganglionäre und das postganglionäre Neuron auf (s. Abb. 1).

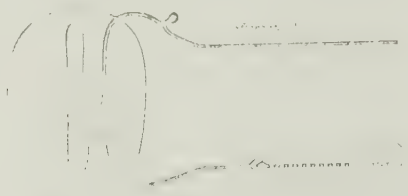


Abb. 1. Schema des vegetativen Leitungsbogens (32).

Die Unterbrechung kann im Grenzstrang, in den unpaaren Ganglien der Eingeweide oder in der Nähe der innervierten Organe selbst erfolgen.

2) Die anatomische Abgrenzung des n. vagus innerhalb des vegetativen Nervensystems.

Auf Grund anatomischer und funktioneller Unterschiede unterteilt man das vegetative Nervensystem in den sympathischen und den parasympathischen Teil. Während der Sympathikus aus dem Thorakal- und Lumbalmark entspringt, setzt sich der Parasympathikus aus dem bulbosakralen Anteil zusammen. Die parasympathischen Fasern verlaufen nicht über den Grenzstrang und werden erst in ziemlicher Entfernung von den Zentralorganen, teilweise erst in dem intramuralen System selbst umgeschaltet. Der Parasympathikus bildet somit keine morphologische Einheit und ist im anatomischen Sinne nicht darstellbar (32). Er enthält keine selbstständigen Nerven, seine Fasern entspringen zwar in eigenen Ursprungskernen, schließen sich aber stets anderen Nervenstämmen an.

Innerhalb des Parasympathikus kommt dem zehnten Hirnnerv, dem Vagus, sicherlich eine zentrale Bedeutung zu. Er enthält sensible, motorische und parasympathische Fasern, wobei letztere bei weitem überwiegen und versorgt sämtliche Hals-, Brust und Baucheingeweide bis zum letzten Drittel des Colon transversum. Die parasympathischen Wurzelzellen liegen im Nucl. originis dorsalis n. vagi der Rautengrube. Er tritt am sulcus lat. post. der medulla oblongata aus, unmittelbar benachbart dem n. glossopharyngeus, zieht dann zur vorderen Abteilung des foramen jugulare und bildet dort das kleine ggl. superius. Ca. ein Zentimeter unterhalb des foramen jugulare schwillt er "unter geflechtartiger Auflockerung seiner Faserbündel und Einlagerung

von zahlreichen Ganglienzellgruppen und von fettreichem Bindegewebe zu dem etwa 15 Millimeter langen, spindelförmigen gg. nodosum an" (CLARA).
Am Hals verläuft er in der Rinne zwischen a.carotis communis und der v. jugularis int. und gelangt dann durch die obere Thoraxapertur, rechts vor der a. subclavia dextra, links vor dem Aortenbogen in das Mediastinum, in welchem er auf beiden Seiten hinter der Lungenwurzel absteigt und sich geflechtartig um den Oesophagus legt. Dabei wird der pl. oesophagus ant. hauptsächlich vom linken, der pl. oesophagus post. vom rechten Vagus gebildet. Oberhalb des Zwerchfells schließen sich die Geflechte wieder zu zwei einheitlichen, aus beiden Vagi gebildeten Stämmen zusammen und treten mit dem Oesophagus durch den gleichnamigen Hiatus des Zwerchfells, wobei der truncus vagalis post. den wesentlich stärkeren Anteil erhält. Nach Eintritt in die Bauchhöhle strahlen seine Fasern alsbald in die prävertebralen Geflechte ein, vor allem in den plexus coeliacus und verflechten sich mit den Sympathikusfasern, sodaß sie nur mehr sehr schwierig verfolgt werden können. Auf Grund seines Verlaufs unterteilt man den Vagus in einen Kopf-, Hals-, Brust- und Bauchteil.

3) Die physiologische Bedeutung des Vagus als trophotroper Faktor innerhalb des vegetativen Nervensystems.

Der funktionelle Antagonismus zwischen dem sympathischen und dem parasympathischen System und somit hauptsächlich dem Vagus, ist offensichtlicher, wenn auch hier ebenfalls keine scharfen Grenzen gezogen werden können. MARTIN und GRATZL schreiben: "Die Kennzeichnung des Sympathikus und Parasympathikus als antagonistisch wirkende Systeme, die in einem wechselnden Gleichgewicht stehen, ist indessen

unzureichend, denn beide Systeme wirken stets gleichzeitig, d.h. jede Tätigkeitsänderung des einen Partners ist zwangsläufig mit Regulationen des anderen Partners gekoppelt; Sympathikus und Parasympathikus sind als zwei unabhängig voneinander erregbare, aber dynamisch gekoppelte Partner nur in der gegenseitigen Abstimmung ihrer Tätigkeit voll funktionstüchtig und bilden demnach zusammen ein Regelsystem, das zwischen zwei Phasen erfolgsgerichtet zwischen polaren Gegensätzen zu pendeln vermag" (62). CLARA vergleicht den Antagonismus mit der reziproken Innervation der quergestreiften Skelettmuskulatur, wo bei jeder Bewegung stets Agonisten und Antagonisten in Tätigkeit sind.
Betrachtet man die Funktionen der beiden Systeme des vegetativen Nervensystems in Bezug auf den Organismus als ganzen, läßt sich eine gewisse Arbeitsteilung feststellen. Gesteigerte Sympathikuswirkung hat erhöhte Bewußtseinshelligkeit zur Folge, Aktivierung von Herz und Kreislauf, dagegen Hemmung der Aktivität des Verdauungskanals, also insgesamt erhöhte Fähigkeit zur Arbeitsleistung, zu Angriff oder Flucht. W.R. HESS (85) bezeichnet dies als "ergotrope Reaktion" des Sympathikus. Das ihm gegenübergestellte "trophotrope System" des Parasympathikus und somit vor allem des Vagus sorgt durch eine verminderte Kreislaufleistung und auf der anderen Seite durch eine erhöhte Tätigkeit der Verdauungsdrüsen und der Darmmuskulatur für Erholung und Ersatz der verbrauchten Energien. CLARA beschreibt das Zusammenwirken folgendermaßen: "Der Parasympathikus repräsentiert gewissermaßen das egoistische Prinzip; er schafft und spart das Kapital, welches der Sympathikus als das handelnde Prinzip mobilisiert und das oikotrope System ausgibt". Obwohl tagsüber der Sympathikus dominiert, nachtsüber aber der Parasympathikus, bedeutet ein einseitiges

Überwiegen des einen oder anderen Systems eine Herabsetzung der Leistungsfähigkeit. Auf einer höheren Ebene sind beide nicht mehr Antagonisten, sondern Synergisten.
Da der Vagus den weitaus bedeutendsten Nerv der parasympathischen Teile darstellt, wird er oft in Vertretung des gesamten Systems als trophotroper Nerv bezeichnet.
Schließlich läßt sich noch ein gewisser pharmakologischer Antagonismus feststellen. Der sympathische Wirkstoff ist das Adrenalin, der parasympathische das Acetylcholin. Daß es auch hier keine genaue Abgrenzung gibt, zeigt die Tatsache, daß gewisse vasodilatatorische sympathische Fasern und die Versorgung der Schweißdrüsen den cholinergen Nerven angehören und die interneurale Übertragung auch im sympathischen System durch Acetylcholin stattfindet.
In diesem Zusammenhang soll kurz auf den Wirkungsmechanismus der Überträgerstoffe eingegangen werden.
Da Acetylcholin im Gegensatz zu Adrenalin sehr verschiedene Angriffspunkte besitzt, ist auch sein Wirkungsmechanismus unterschiedlich. Generell kommt es zu einer Zunahme der Membranpermeabilität für Ionen an der Rezeptorstelle des Überträgerstoffs und in der Folge zu einer Änderung des Membranpotentials (99). Die Richtung dieser Änderung hängt von der Höhe des Membranpotentials und von dem Verhältnis, in dem Kalium- und Natrium-Leitfähigkeit zunehmen, ab (60).
Während Acetylcholin an der motorischen Endplatte, den Ganglienzellen und vielen glatten Muskeln eine generalisierte Permeabilitätserhöhung aller Ionen auslöst, die eine Depolarisation des Membranpotentials (das sog. Excitatory postsynaptic potential = EPSP) und in der Folge eine erhöhte Aktionspotentialfrequenz und somit eine Tonuserhöhung bewirkt, kommt es an den Schrittmacherzellen des Herzens zu einem selektiven Permeabilitätsanstieg der kleineren

Ionen, nämlich Kalium und Chlor, der in einer Hyperpolarisation des Membranpotentials (inhibitory postsynaptic potential = IPSP) und damit Stabilisation der Membran resultiert (60).
Die Rolle, die Calzium spielt, liegt noch ziemlich im unklaren. Man neigt heute jedoch immer mehr zu der Ansicht, daß Calziumionen durch Acetylcholin freigesetzt werden und in irgendeiner Weise in den Regulationsprozess der Natrium- und Kaliumpermeabilität eingeschaltet sind (60). Es ist in diesem Zusammenhang von Interesse, daß Acetylcholin in Anwesenheit von Calzium eine Kontraktion der glatten Muskulatur bewirken konnte, obwohl die Membranen durch Immersion in einer Kalium-Ringer-Lösung vollständig depolarisiert waren (60). Auch an Drüsenzellen (z.B. Speichelsekretion) und Nebennierenmarkszellen (Adrenalinausschüttung) aktiviert Acetylcholin durch eine Permeabilitätserhöhung für Calzium-Ionen die Zellfunktion (99).
Auf chemische Charakteristika von Acetylcholin und verwandten Stoffen, die für die Überträgerfunktion entscheidend sind, soll später noch näher eingegangen werden.
Über den Wirkungsmechanismus von Adrenalin ist weit weniger bekannt. Für den positiv inotropen Effekt macht man eventuell den Glykogenolyseanstieg als ein Resultat der α - Phosphorylaseaktivierung verantwortlich (60). Ausserdem setzt Adrenalin die Wirksamkeit einer das Herz erschlaffenden Substanz, die aus dem Herzmuskel isoliert wurde und die Hydrolyse von ATP durch die Adenosintriphosphatase verhindert, herab (156).
Daß der hemmende Einfluß von Adrenalin auf eine erhöhte Milchsäureproduktion zurückzuführen ist (60) , ist unwahrscheinlich, da die gefäßerweiternde Wirkung von Milchsäure nur sehr gering ist (104).
Die nach Adrenalin auftretenden elektrischen Phänomene

- eine Verminderung des Membranpotentials und ein Anstieg der Aktionspotentialfrequenz bei den Muskeln, die durch den Überträgerstoff stimuliert werden und genau umgekehrte Verhältnisse bei den durch Adrenalin gehemmten Muskeln- führt man ebenfalls auf eine zusätzliche Energiegewinnung durch Glykogenolyse zurück. Im ersten Fall wird dadurch eine erhöhte Kontraktionsaktivität ermöglicht, im letzten Fall eine für die Aufrechterhaltung der Hyperpolarisation erhöhte Aktivität der Natrium-Pumpe (60). Wahrscheinlich ist auch hier Calzium irgendwie in den Prozess eingeschaltet (99).
Die Katecholamine und verwandte Substanzen liegen bei physiologischem ph in charakteristischer Form vor. Der dreibindige Stickstoff lagert ein Proton an und ist daher positiv geladen, während die m-Hydroxylgruppe dissoziiert. Diese chemische Konstellation scheint für die Reaktion von Adrenalin mit dem Rezeptor Voraussetzung zu sein (99).

B) Spezieller Teil

Die Rolle des Vagus bei der exokrinen Pankreassekretion

1) Historischer Rückblick

Wenn man die Veröffentlichungen überschaut, die sich mit dem Vaguseinfluß auf die äussere Pankreassekretion befassen, kann man sehen, daß wohl selten auf einem vergleichbaren Gebiet derartig viele Versuche mit so wenig praktischem Erfolg und so verschiedenen Ergebnissen unternommen wurden. Auf die Gründe, die teilweise hierfür herangezogen werden, wie differierende Versuchsbedingungen oder Verwendung verschiedener Versuchstiere, wird später noch

eingegangen.
Bereits 1875 fand HEIDENHAIN (81) bei elektrischer Reizung der Medulla oblongata von Hunden eine gesteigerte Pankreassekretion mit einem erhöhten Prozentsatz an festen Bestandteilen, der er durch Trockengewichtsbestimmungen ermittelte. Als 1902 BAYLISS und STARLING (21) in ihrer klassischen Schrift die Entedeckung des Hormons Sekretin bekanntgaben, hielten sie und ihre Mitarbeiter den hormonellen Mechanismus der Pankreassekretion für allein entscheidend, da Sekretin einen Saft "normal in composition" hervorrief und so "the nervous process is superfluous and therefore improbable". Sie standen damit im krassen Gegensatz zu der Schule um PAVLOV (125), die für eine Alleinverantwortlichkeit des nervalen, insbesondere des vagalen Mechanismus plädierte. Starke Unterstützung fanden BAYLISS und STARLING durch FARELL und IVY (50), die 1920 die Existenz eines hormonellen Einflusses durch ihre Versuche an einem transplantierten Pankreas endgültige bewiesen. MELLANBY (115) vereinte bis zu einem gewissen Grade diese beiden gegensätzlichen Auffassungen, indem er eine zweifache Kontrolle der exokrinen Pankreasekretion durch Sekretin und einen nervösen Mechanismus forderte. Er näherte sich damit als erster der heutigen Meinung, wenn er auch dem Hormoneinfluß nur eine untergeordnete Rolle zuschrieb. Als HARPER und VASS (78) 1941 die Existenz eines zweiten Pankreashormons, des Pankreozymins aufdeckten, das vorwiegend die Enzymsekretion erhöhte, verlor die Theorie MELLANBY's, die im Vagus den allein entscheidenden Regulator des Enzymgehaltes des Pankreassaftes sah, stark an Bedeutung. Heute hält man im allgemeinen die Rolle der Hormone für wichtiger (68).
Inwieweit bei ihrer Freisetzung oder bei der Einwirkung auf das Pankreas selbst nervöse Elemente beteiligt sind, oder ob vielleicht nur ein lokaler cholinerger Mechanismus,

unabhängig oder nur modifiziert vom Vagus, mit den Hormonen zusammenarbeitet (133), ist noch nicht ganz geklärt und muß noch diskutiert werden.

2) Innervierung des Pankreas unter besonderer Berücksichtigung des Vagus.
   a) äussere Innervierung

Auf Grund der engen Verflechtung der beiden trunci vagales mit sympathischen Fasern nach Eintritt in die Bauchhöhle, ist es sehr schwierig und oft kaum mehr möglich, beide Faseranteile zu verfolgen.
Der truncus vagalis ant. gelangt auf der ventralen Fläche des Oesophagus zur Cardia und zur kleinen Kurvatur und bildet den plexus gastralis ant. entlang der kleinen Kurvatur und der vorderen Magenwand, der lediglich Äste zum Magen und zur Leber abgibt (CLARA).
Der stärkere truncus vagalis post. versorgt die Rückseite der Magenwand und mündet dann mit dem rr. coeliaci in den plexus coeliacus, von wo er Äste, teils direkt, teils in Begleitung von Arterien, zu Pankreas, Leber, Milz, Dünndarm, Niere und Nebenniere abgibt. Die für das Pankreas bestimmten Äste durchlaufen lediglich das rechte ggl. coeliacum (CLARA).
LÖWENECK (109) untersuchte kürzlich an zehn Bauchsitus die Verzweigung der autonomen Nerven - besonders der nn. vagi - am Pankreas. Nach seinen Ergebnissen unterteilt er die Innervation des Pankreas in die gemischt sympathisch-parasympathischen Nerven, die gefäßgebunden oder selbstständig verlaufen können und die rein vagale Versorgung (s. Abb. 2, 3).

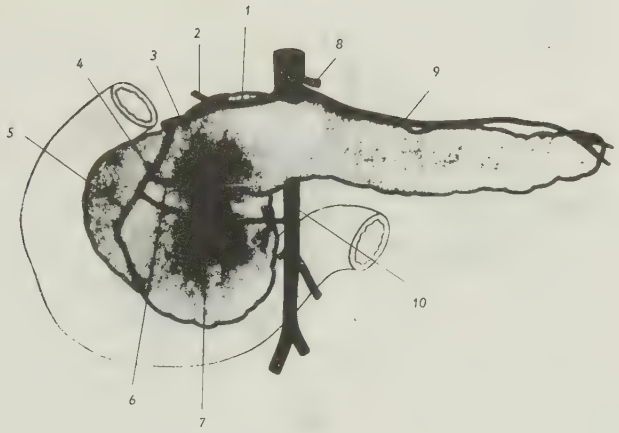


Abb. 2. Ventralansicht des Pankreas mit seinen Hauptgefäßen. Periarterielle Pankreasnerven der Übersicht wegen nicht eingezeichnet. 1 A. hepatica communis, 2 A. hepatica propria 3 A. gastro-duodenalis 4 A gastro-epiploica dextra, 5 Arcus pancreaticus anterior, 7 Arcus pancreaticus anterior inferior, 8 A. gastrica sinistra, 9 A. linealis, 10 A. mesenterica superior (109).

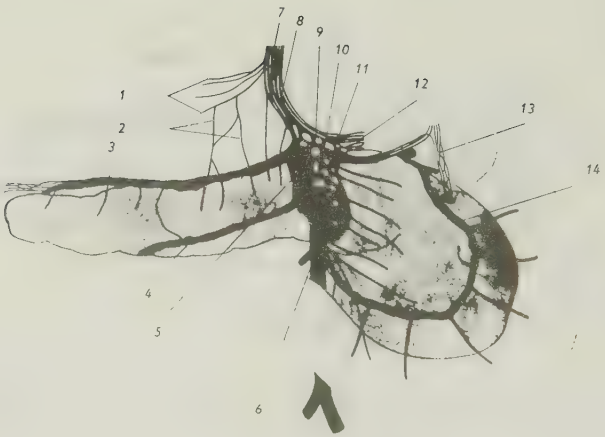


Abb. 3. Dorsalansicht des Pankreas. Gefäße dunkelgrau, Nerven schwarz. Periarterielle und direkte Pankreasnerven. Rr. pancreatici aus vagalen Magenfundusnerven und aus dem Truncus coeliacus ni. vagi. 1 vagale Magenfundusnerven, 2 vagale Magen-Pankreasnerven, 3 Plexus lienalis, 4 Plexus der A. pancreatica transversa, 5 Plexus der A. pancreatica suprema, 6 Plexus mesentericus superior, 7 dorsaler Vagus, 8 Truncus coeliacus ni. vagi, 9 A. coeliaca, 10 A. mesenterica superior, 11 Plexus coeliacus, 12 Plexus hepaticus, 13 Plexus choledochus, 14 Plexus der A. pancreaticoduodenalis posterior (109).

Die periarteriellen gemischt sympathisch-parasympathischen Nerven, die aus dem plexus hepaticus, dem plexus lienalis und dem plexus mesentericus sup. abzweigen, folgen dem Verlauf der Pankreasgefäße und umflechten sie.
Obwohl sich das Geflecht um die a. lienalis als besonders stark erweist, entsendet es nur kleine Seitenästchen zum Pankreas. Deutlicher lassen sich die Geflechte um die a. pancreatica suprema und transversa darstellen. Ein wesentlich schwächeres Nervengeflecht umgibt mit Anteilen aus dem plexus hepaticus, dem plexus coeliacus und dem plexus mesentericus sup. die a. pancreatico-duodenalis post. und Fasern aus dem plexus hepaticus und plexus coeliacus die a. pancreatico-duodenalis ant. Dafür gelangen bis auf kleine Duodenalästchen alle Nerven dieser beiden Arterien zum Pankreas und stellen somit den weitaus größten Teil der Pankreasversorgung.
Bereits 1945 kam RICHINS (141) in seinen Experimenten an Katzen zu ähnlichen Ergebnissen: die gesamten Pankreasnerven verlaufen über den plexus coeliacus und verteilen sich entlang der a. lienalis, der a. pancreatico-duodenalis und der a. mesenterica sup. mit ein paar Ästen zum Kopf und proc. uncinatus. Zweigen von dem plexus lienalis nur kleine Pankreasäste zum Körper und Schwanz ab, so endet das Geflecht um die a. pancreatico-duodenalis mit zahlreichen Ästen am corpus und Pankreaskopf in der Gegend der Verbindung des ductus choledochus mit dem Duodenum und ist so von dem das Duodenum versorgenden Geflecht nicht mehr zu unterscheiden. THOMAS (160) nimmt deshalb an, daß viele Pankreasnerven zuerst über oder durch die Duodenalwand verlaufen.
RICHINS (141) und auch THOMAS (160) beschreiben weiterhin einige direkte Pankreasnerven, die aus dem plexus coeliacus, pancreatico-duodenalis und mesentericus sup. entspringen und unabhängig von Gefäßen selbstständig

den Körper, den Kopf und den proc. uncinatus erreichen. Auch diese, ebenfalls gemischt sympathisch-parasympathischen Äste, konnte LÖWENECK herauspräparieren, wobei sich bei ihm besonders auffallend "regelmäßig etwa fünf bis zehn Ästchen des plexus coeliacus, die sich nach etwa zwei Zentimetern fächerartig im Pankreas ausbreiten", darstellen, wenn er das Pankreas vom plexus coeliacus abdrängte. Weiterhin beobachtete er direkte Pankreasnerven aus dem von HAGEN (71) beschriebenen Geflecht um den ductus choledochus, die von cranial in den Pankreaskopf eintreten. An hundert Formalinpräparaten des menschlichen Pankreas untersuchte HADŽISELIMOVIC (70) die nervöse Versorgung des Pankreas und konnte dabei Fasern verfolgen, die teils selbstständig, teils mit Blutgefäßen aus plexus hepaticus, plexus coeliacus und plexus mesentericus sup. entspringen und zur Vorder- und Rückseite des Pankreas ziehen. Versuche mit selektiver und trunkulärer Vagotomie, auf die später noch eingegangen wird, ließen es zweifelhaft erscheinen, daß sämtliche zum Pankreas verlaufenden Vagusfasern den truncus und plexus coeliacus passieren. Tatsächlich fand man bei sorgfältiger Verfolgung des truncus coeliacus, der sich zu 75-80 % aus Fasern des hinteren Vagus und Anteilen des vorderen Vagus zusammensetzt, drei hauptsächliche Faserrichtungen in Höhe des plexus coeliacus (109): cranial zum Leberhilus, caudal zum Geflecht um die a. lienalis, die sich beide bald nicht mehr verfolgen lassen, während der Restseine Verlaufsrichtung beibehält, caudal am plexus coeliacus vorbeiläuft, einige Zweige an den plexus mesentericus sup. abgibt und sich dann dorsal an den Pankreaskopf legt und rr. pancreatici abgibt.
Die Tatsache, daß weiterhin regelmäßig drei bis vier feine Nervchen, abzweigend von den vagalen Fundus- oder Korpusnerven der Rückseite, das Pankreas am Oberrand erreichen und in der Mitte des Pankreaskorpus in das inter-

lobuläre Bindegewebe eindringen (109)(Abb. 4, läßt vermuten, daß mit der trunkulären Vagotomie und somit nur Durchtrennung des truncus coeliacus nicht alle Pankreasnerven unterbrochen werden.

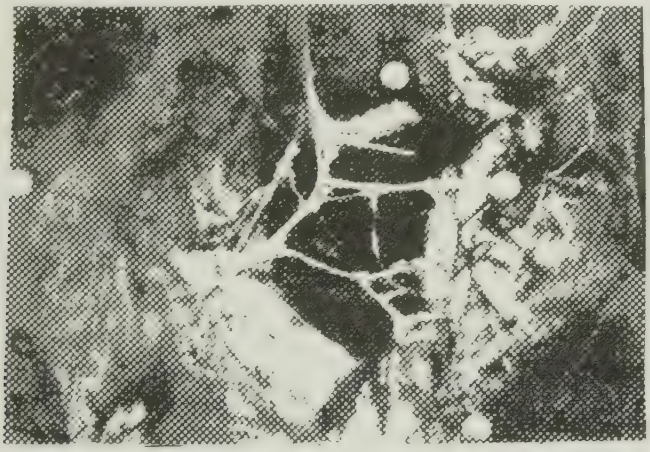


Abb. 4 Dorsalansicht von Magenfundus und Pankreaskorpus. Aufzweigung des dorsalen Vagus zum Fundus ventriculi und Truncus coeliacus. Pancreaskorpusnerven aus Magenästen des dorsalen Vagus. Am Pankreas rechts Geflecht um die A. pancreatica transversa mit Anastomose zum Plexus lienalis. Vergr.: 2-fach (109)

Da der Versuch, durch Reizung des ventralen Vagus eine Pankreassekretion herbeizuführen, zu häufigen Mißerfolgen führte, vermutete man, die gesamte Pankreasversorgung liefe über den dorsalen Vagus (78). Allerdings konnten sowohl in Endästen als auch in über die kleine Kurvatur verlaufenden Magenästen des ventralen Vagus feine, zum Pankreas verlaufende Ästchen verfolgt werden (109,

27). Damit stimmte LÖWENECK mit den von THOMAS (160) zitierten GUILLAUMIE überein, nach dessen Experimenten ein Teil der Pankreasfasern auf dem Weg zu ihrem Erfolgsorgan die kleine Kurvatur und den Pylorus passieren müsse.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß das Pankreas seine vagale Versorgung hauptsächlich aus dem truncus und plexus coeliacus erhält, wo seine Fasern nicht immer mit Sicherheit nachgewiesen werden können, aber auch Magenäste des dorsalen Vagus und Endäste des ventralen Vagus einige Fasern beisteuern.

b) Anordnung der Nervenelemente innerhalb des Pankreasgewebes

α) Ganglienzellen

Innerhalb des Pankreasgewebes lassen sich die Nervenfasern nur mehr schwer mit Bestimmtheit dem sympathischen oder dem parasympathischen System zuordnen. RICHINS (141) versuchte durch Bestimmung des Verhältnisses myelinisierter zu unmyelinisierten Fasern einen ungefähren Überblick über die Verteilung beider Elemente des vegetativen Nervensystems zu gewinnen. Davon ausgehend, daß myelinisierte Fasern innerhalb des Pankreas nur präganglionäre Komponenten des Vagus oder sensorische Fasern der nn. splanchnici darstellen konnten - die präganglionären und somit myelinisierten Fasern der nn. splanchnici enden bereits am plexus coeliacus - konnte er feststellen, daß sich die Zahl der postganglionären sympathischen und parasympathischen Fasern in etwa gleichen.

Die ersten historischen Angaben über Nervenelemente des Pankreas sind bei den von PINES (129) zitierten Spaniern CAJAL und SALA 1891 zu finden. Sie fanden plexusartige periacinöse Nervenausbreitungen und multipolare Ganglien-

zellen, die im Gegensatz zu den Zellen der sympathischen Ganglien keine Achsenzylinder aufwiesen und gaben ihnen den Namen "corpusculos ganglionares sympathicos viscerales". Angefangen von MÜLLER (119), der ein Jahr nach der Veröffentlichung CAJAL's Nervenplexus aus multipolaren Zellen mit kleinen Zellkörpern und zahlreichen, in sich verzweigten und periacinöse Geflechte bildenden Ausläufern beim Pankreas von Hunden und Kaninchen beschreibt, sind diese Ganglien in vielen weiteren Arbeiten bestätigt worden (105,118,129,154,155,170). Sie enthalten zahlreiche Bläschen und Vakuolen und sind von einer Doppelmembran, der zytoplasmatischen und der Basalmembran umgeben, wobei letztere oft auf anliegende Axone mit übergeht und sie zu einem Verband zusammenfaßt (155). Somit ist ein ziemlich enger Kontakt zwischen Zelle und Nervenfaser geschaffen. Nur selten kommen die Ganglienzellen mit dem Parenchym direkt in Berührung (118, 129,172), meist liegen sie in den interlobulären Räumen (118,129,155,170), entlang von Nervenstämmen, umgeben von Bindegewebe und teilweise begleitet von Satellitenzellen (118,129,170). SSOBOLEW (154) bemerkte bei Unterbindung des Ausführungsganges eine Atrophie eines Teils der Ganglienzellen zugleich mit dem Drüsengewebe. Wahrscheinlich sind die atrophierten Zellen zum exkretorischen Drüsenteil zu rechen, während die nicht atrophierten dem Inselorgan angehören.

β) Verlauf der Nervenfasern

Nervenbündel unterschiedlicher Stärke, mit oder ohne Markscheide durchziehen das interlobuläre Bindegewebe (155), eingewickelt in die perineurale Scheide, die aus Basalmembran, einigen Fibroblasten und einer kleinen Menge von kollagen Fasern besteht (170). Sie zweigen sich in viele

Richtungen auf, ordnen sich in benachbarte Fibrillenstränge ein (71) und verflechten sich zu gröberen und feineren Netzen (119), um dann an Blutgefäßen. Acinuszellen und Ausführungsgängen zu enden.
Verschiedene Ansichten herrschen darüber, ob man von Anastomosen zwischen den einzelnen Versorgungsgebieten sprechen kann oder ob die Gefäßnerven scharf von den Nerven der Acinuszellen und der Ausführungsgänge zu trennen sind. Wenn auch der von PINES und TOROPOWA (129) zitierte DE CASTRO die vollständige Unabhängigkeit der Gefäßnerven betont, ist doch oftmals eine enge Verknüpfung des neurofibrillenartigen Maschenwerks um Arterien und Venen und des Geflechts um die Drüsenacini bemerkt worden (71,119) (Abb. 5).

Abb. 5. Verknüpfung markloser, sekretorischer Nervenbündel für Drüsen (f) mit Gefäßnerven. Pankreas. Hund. A Arterie (Bielschowsky-Methode. 1200mal vergrößert, auf 9/10 verkleinert) (71).

Fest steht jedenfalls, daß zahlreiche Anastomosen die verschiedenen Geflechte verbinden; ob auch eine direkte Verbindung besteht, ist nicht sicher, da sich von Gefäßbündeln abzweigende Fasern meist nicht bis zu den Drüsenacini verfolgen ließen.
Da die Nerven der Gefäße und der Ausführungsgänge nur indirekt auf die Sekretion wirken können, ist es hier vor allem von Interesse, die Endigungsart der Neurofibrillen an den Drüsenzellen selbst zu untersuchen (Abb. 6)

Abb. 6. Präterminale Neurofibrillenstränge (F) an den exkretorischen Drüsenzellen. Pankreas. Hund. f Neurofibrillen in der Wand einer Vene V; D Drüsenzellen; S SCHWANN'sche Kerne (Bielschowsky-Methode, 1200mal vergrößert, auf 1/2 verkleinert (71).

Während MÜLLER (119) nur feine Endverzweigungen um die Drüsenendstücke feststellte, die zwar die Oberfläche der im Aussenverband liegenden Acinuszellen berührte, in keinem Fall aber zwischen die Zellen eindrangen und andere Ergebnisse auf zufällige Anschnitte zurückführte, konnte man in späteren Jahren mit fortgeschrittenen Färbeverfahren und aufkommender Elektronenmikroskopie stärkere Differenzierungen der nervösen Endapparate aufzeigen. Von einem sehr feinen Terminalretikulum (71) (Abb. 7) an der Aussenseite der Drüsenzellen durchdringen Fasern die Basalmembran, senken sich zwischen die Acinuszellen und gewinnen durch knopfartige Gebilde oder auch durch Endtaschen physiologischen Kontakt mit der Zelloberfläche. (Oft nur 200 Å intersynaptischer Spalt (141).

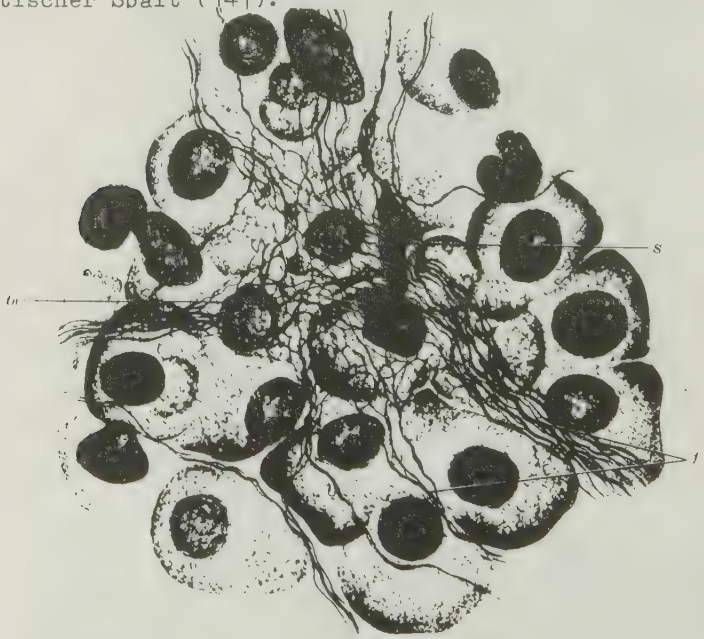


Abb. 7. Nervöses Terminalreticulum (in) an Drüsenzellen des Pankreas. Hund. f. Marklose Neurofibrillenzüge; S. SCHWANN'scher Kern (Bielschowsky-Methode, 2000mal vergrößert, nicht verkleinert) (71).

Sie sind nur vom Axolemm und einer basalmembranähnlichen Substanz umgeben (154) und sind manchmal direkt in das Zytoplasma der Zellen eingebettet. Wahrscheinlich haben diese Fasern cholinergen Charakter, da sie in den selben Endigungstyp wie die präganglionären Fasern an den sogenannten "intrinsic" Ganglien des Pankreas aufweisen (170). Die in den Acinuszellen beobachteten Zymogengranula sind Speicherformen der Enzyme, sie entleeren sich bei Pankreozymingaben oder Vagusreizung (76,148), zeigen aber keine Reaktion auf Sekretininjektion (76). Die gefüllten Granula sind nach LIN und GROSSMAN (107) im Gegensatz zur Meinung vieler anderer Forscher nur für den initialen Ausstoß der Enzyme von Wichtigkeit. Sie konnten trotz Entleerung der Granula nach wiederholter Stimulierung eine weitere Antwort auf erneute Reizung erhalten.

3) Mechanismus der Vaguswirkung auf das Pankreas

Daß der n. vagus einen bedeutenden Einfluß auf die Pankreassekretion ausübt, steht außer Frage und ist in zahlreichen Experimenten nachgewiesen worden. Viel Ungewissheit herrscht allerdings über den Mechanismus der Vaguswirkung. Man weiß zwar, daß der Überträgerstoff Acetylcholin die entscheidende Rolle spielt, ist sich aber noch nicht im klaren, ob er direkt auf die Sekretionszellen des Pankreas einwirkt oder nur die Effektivität der Sekretionshormone Sekretin und Pankreozymin erhöht. Wahrscheinlich ist beides der Fall, tritt nur in den einzelnen Phasen der Pankreassekretion mit verschiedenem Gewicht zu Tage.
PICHOTKA, zitiert von LÖWENECK (109) teilt die Pankreassekretion in drei Phasen ein: die erste - die psychische oder cephale Phase - beginnt ein bis zwei Minuten nach Nahrungsaufnahme und ist nur bei intakter vagaler Pankreasinnervation möglich. Auch die zweite Phase, vom gefüllten

Magen abhängig, wird bei Durchtrennung des Vagus unterbrochen, wenn hier allerdings, wie später aufgezeigt wird, für den Pylorusteil Einschränkungen zu machen sind. Mit dem Eintritt des Speisebreis in das Duodenum beginnt die dritte Sekretionsphase, die vorwiegend hormonal durch Sekretin und Cholzeystokinin/Pankreozymin (CCK/PZ) gesteuert wird.

Schon PAVLOV (125) konnte die psychische Phase bestätigen, indem er eine an Enzymen reiche Pankreassekretion als Antwort auf Scheinfütterung an Hunden feststellte. Er hielt damit eine direkte Einwirkung des Vagus auf die Pankreaszellen für erwiesen. ALPHIN und LIN (2) sahen den Effekt der Scheinfütterung ausgeschaltet, sobald sie durch Anlegen einer Magenfistel einen Übertritt von Magensäure ins Duodenum verhinderten. Wenn sie auch einen direkten Vaguseinfluß bei der cephalischen Phase der Sekretion nicht ganz ablehnten, führten sie doch den Anstieg der Pankreassekretion nach Scheinfütterung vor allem auf die durch Vagusreizung hervorgerufene Magensäure zurück, die bei Eintritt ins Duodenum die Ausschüttung von Sekretin und Pankreozymin bewirkte. Da Gastrin erwiesenermaßen die Pankreassekretion stimuliert (66,136,137) und Scheinfütterung eine vagale Freisetzung von Gastrin bewirkt (126), nahm PRESHAW (138) an, daß das Magenhormon eine Art Mittler zwischen Vagus und Pankreassekretion bei der Scheinfütterung darstelle. Er konnte seine These untermauern, da Azidifikation der Pylorusdrüsenregion, die bekanntlich eine Freisetzung von Gastrin verhindert, den Effekt der Scheinfütterung zerstörte.

Eine direkte Aktion des n.vagus auf die Sekretionszellen, unabhängig von Magensekretion und Sekretionshormonen findet sicherlich auch statt, wie Experimente mit Exstirpation von Dünndarm und Pylorus (39) oder Pylorusligatur (167) zeigen. Sicherlich trifft dies auch beim Menschen zu. Sind die positiven Ergebnisse bei KOGEN (95) wahrschein-

lich auf den Übertritt von Magensaft zurückzuführen, erreichte SARLES (144) nach Scheinfütterung bei Patienten mit Cholecystektomie oder chronischer Pankreatitis trotz Pylorusligatur eine deutliche Pankreassekretion, mit hohem Enzymgehalt, die bereits nach zwei bis drei Minuten auftrat, wogegen der Magen frühestens nach fünf Minuten zu sezernieren begann, eine Tatsache, die auch PAVLOV (125) beschrieb.

Erwähnenswert ist die starke Abhängigkeit der Sekretion von Art und Zeitpunkt der Scheinfütterung: Während der Anblick eines Steaks um 8.30 h leicht hemmend, etwas später schwach, um 11.30 h dagegen stark erregend wirkte, hatte ein Frühstück um 8.30 h eine deutliche Sekretion zur Folge. Auch die Enzymzusammensetzung des Safts variierte angeblich mit der Art des Mahles (144) (Tab. I, II, III).

Tabelle I.

		Basal Secretion			Type of Sham Feeding A			B		
Case No.	Age (yr)	Lipase (units)	Volume (ml)	CO_3 (m-equiv)	Lipase (units)	Volume (ml)	CO_3 (m-equiv)	Lipase (units)	Volume (ml)	CO_3 (m-equiv)
144	24	20,917	15	0·50	+ 83,167	+ 47	+ 1·90	+ 114,971	+ 58	+ 3·55
145	69	40,250	28	0·65	+ 52,214	+ 30	+ 1·05	+ 85,154	+ 43	+ 1·85
143	25	19,340	30·6	0·86	+ 87,500	+ 35	+ 1·50	+ 170,605	62	+ 3·52
147	26	37,940	31·5	0·88	+ 66,566	− 32	+ 1·35	− 209,326	+ 86	+ 4·27
146	36	22,800	16	0·55	+ 40,819	+ 25	+ 1·60	+ 76,443	+ 33	+ 2·54

[1] In all the tables a plus sign indicates an increase over basal values and minus sign a decrease. If stimulation produced inhibition followed by an increased response, two values are given.

Tabelle I.

Case No.	Age (yr)	Basal Secretion: Lipase (units)	Volume (ml)	CO_2 (m-equiv)	Type of Sham Feeding: A at 8.30 a.m.: Lipase (units)	Volume (ml)	CO_2 (m-equiv)	A at 10.30 a.m.: Lipase (units)	Volume (ml)	CO_2 (m-equiv)	B: Lipase (units)	Volume (ml)	CO_2 (m-equiv)
195	44	21,945	20	0·49	+ 31,271	+ 16	+ 0·75	+ 75,740	− 38	+ 1·62	+ 66,300	+ 27	+ 1·49
194	55	26,800	25	0·81	+ 11,560	+ 2	+ 0·30	+ 95,810	+ 45	+ 2·89	+ 132,000	+ 63	+ 4·68
210	22	36,480	31	0 80	+ 18,000	+ 11	+ 0·50	+ 61,280	+ 38	+ 1·86	− 88,800	+ 47	+ 2·73
211	35	27,130	24	0·94	+ 25,345	+ 17	+ 0·89	− 62,280	+ 34	+ 1·61	+ 88,000	+ 37	+ 2·71
209	30	31,200	30	1·24	+ 25,000	+ 18	+ 0 95	+ 70,225	− 37	+ 1·12	+ 89,000	+ 47	+ 3·67
Anorectic patient													
206	53	17,970	22	0 52	21,500	+ 22	+ 0·84	+ 4,326	− 4·16	+ 0·14	− 5,980	− 6·26	+ 0·14
								+ 1,883	+ 0·76		+ 2,122	+ 0·8	

Tabelle II.

Case No.	Sex	Age (yr)	Basal Secretion: Lipase (units)	Volume (ml)	CO_2 (m-equiv)	Type of Sham Feeding: A at 8.30 a.m.: Lipase (units)	Volume (ml)	CO_2 (m-equiv)	A at 10.30 a.m.: Lipase (units)	Volume (ml)	CO_2 (m-equiv)	B: Lipase (units)	Volume (ml)	CO_2 (m-equiv)
192	♀	43	20,470	21·7	0 05	− 9,520	− 5·2	+ 0·125	− 70,400	− 41	− 2 03	+ 108,700	− 55	− 3 46
						+ 6,270	+ 3·2							
193	♀	65	20,590	19 5	0·38	− 5,800	− 3·6	− 0 09	− 64,450	− 49	+ 2 62	+ 90,762	+ 63	+ 4·39
						+ 2,075	+ 1·4							
207	♀	38	22,085	23·7	0·54	− 5,350	− 4·8	− 0 05	− 38,040	− 24	− 1·45	+ 77,000	+ 45	+ 4·70
						+ 4,790	+ 3·5							
208	♂	30	29,800	30 25	1·24	− 3,200	− 5·5	− 0 16	49,750	− 23	− 1·53	− 82,560	+ 41	− 3·23
						+ 2,900	+ 0·5	− 0 07						

Gruppe A: Roch und sah 5 Minuten ein in dem selben Raum gegrilltes Steak;

Gruppe A_1: Roch und sah 5 Minuten ein in dem selben Raum zubereitetes Frühstück;

Gruppe B: Kaute 5 Minuten ein in einem anderen Raum gegrilltes Steak, danach wurden die Stücke aus dem Mund entfernt und der Mund mit Wasser gespült.

Für die zweite Sekretionsphase, verursacht durch Magendehnung, scheint der sogenannte, oftmals in der Literatur beschriebene gastropankreatische Reflex verantwortlich zu sein, auf den später noch in einem gesonderten Kapitel eingegangen wird. Man ist sich allerdings noch ziemlich uneinig, ob er über einen vagalen Reflexweg oder über einen lokalen Reflexmechanismus oder sogar rein hormonell verläuft. Zumindest der Pylorusteil scheint von intakter Innervation weitgehend unabhängig zu sein und auf hormonellem Wege auf Dehnung zu reagieren (23,24), wie später auf-

gezeigt wird. HARPER (75) hält vago-vagale Reflexwege für absolut möglich, deren afferente viscerale Fasern nicht nur vom Magen, sondern auch vom Dünndarm zu einem Reflexzentrum im Hirnstamm und mit efferenten Fasern in den selben Nerven wieder zurück zu den Eingeweiden ziehen. Er konnte auch nach Reizung des zentralen Endes eines durchschnittenen Vagus in vielen Fällen eine Steigerung der Amylasesekretion beobachten. Mißerfolge früherer Versuche (78), sind wahrscheinlich auf zu schwache Stimulierung des Vagus zurückzuführen, um die Auslösung eines Brechreizes zu vermeiden. Dies dürfte auch der Grund hierfür sein, warum in den ersten Versuchsreihen eine Reizung der ventralen Äste erfolglos blieb, da die Intensität des Induktionsstromes zur Erregung der kleinen, nicht myelinisierten Fasern des ventralen Vagus vermutlich zu gering war.
Eine Existenz eines derartigen nervösen gastropankreatischen Reflexes, würde außer einer hormonal vermittelten, eine nerval ausgelöste Pankreassekretion auf Nahrungsbestandteile als chemische Stimuli oder auf mechanischen Dehnungsreiz des Magens wahrscheinlich machen.
Sicher ist dieser aber von nicht sehr große Bedeutung, da der Effekt viel kleiner als nach efferenter Vagusstimulierung oder Pankreozymingaben ist. Um Genaueres über diese vago-vagalen Reflexe auszusagen, müßte man den Betriebsverkehr im abdominalen Vagus während der Verdauung untersuchen.
Daß die dritte Sekretionsphase primär von den beiden Hormonen Sekretin und Pankreozymin abhängt, gilt als gesicherte Tatsache. Vagotomie konnte in vielen Experimenten zwar eine kurze Verminderung der Sekretion bewirken, die nach einigen Tagen meist aber wieder verschwand. Es wird allerdings eine direkte Beeinflussung der Hormonwirkung durch einen cholinergen Mechanismus angenommen und sie ist, was Sekretin betrifft, auch bewiesen (68,

111,113,161,162). Ob dieser rein lokal oder gesteuert vom Vagus arbeitet, und ob er nur die Freisetzung der Hormone oder auch ihre Wirkung auf die Drüse durch eine Art Sensibilisierung (111) erhöht, sind alles mehr oder weniger offene Fragen, die im Kapitel "Zusammenwirkung zwischen nervöser und hormoneller Pankreassekretion" näher diskutiert werden.

4) Effekt der Vagusreizung

Die vielen Versuche, den Effekt der Vagusreizung auf die Pankreassekretion zu untersuchen, führten oft zu sehr widersprüchlichen Ergebnissen. Häufig spielen dabei Faktoren wie Anaesthesie oder Verwendung verschiedener Versuchstiere oder auch mangelnde Kenntnis des anatomischen und physiologischen Experimentierfeldes eine große Rolle.

a) Sekretorischer Effekt

HEIDENHAIN (81) beobachtete bereits 1875 nach Reizung der medulla oblongata bei Hunden Sekretion eines Pankreassaftes mit einem erhöhten Anteil an festen Bestandteilen. In vielen darauffolgenden Experimenten, vorwiegend an Hunden, wurde nach Vagusreizung ein markanter Anstieg der Enzymsekretion, aber nur eine geringe Vermehrung des Volumens festgestellt (5,6,12,59,68,97,106,124,125). Der hohe Gehalt an aktiven Enzymen scheint nicht nur von der Stimulierungsart selbst, sondern auch von der Zusammensetzung des Saftes nach einem bestimmten Reiz abzuhängen (161). So war SAVICH (145) der Ansicht, daß es bei einem auf Vagusreizung erhaltenem, enzymreichen Saft viel schneller zu einer Aktivierung der Enzyme komme als in einem Saft mit hohem Bikarbonatgehalt, wie er nach Säure-

gaben sezerniert wird, was er auf eine Selbstaktivierung des Safts zurückführte. Eine Beteiligung der Kinasen der Darmmukosa hielt er nicht für unbedingt notwendig. Daß Alkali die Aktivierung der Enzyme erschwert, ist schon seit langem bekannt (81). Den von HARPER und VASS (78) festgestellten erheblichen Enzymanstieg nach Stimulierung des dorsalen Vagus bei Katzen kann man nicht mit Sicherheit auf alleinigen Vaguseinfluß zurückführen, da sie sich einer ständigen "background stimulation" mit Sekretin bedienten und so eine gewisse potenzierende Wirkung des hormonellen auf das nervöse System nicht auszuschließen ist. Reizung des ventralen Vagus blieb erfolglos. Seine Folgerung, sämtliche trophischen Fasern liefen über den dorsalen Vagus, ist mittlerweile widerlegt (27, 109). Am Kaninchen kam man zu ähnlichen Ergebnissen, wie an Hund oder Katze (19). Bei keinem dieser Versuchstiere gab es einen nervalen Einfluß auf Wasser und Elektrolyte, der dem bei der Parotissekretion vergleichbar wäre.

Bei seinen Experimenten an Schweinen zeichneten HICKSON und seine Mitarbeiter (86) ein ganz verschiedenes Bild. Er fand nach Reizung des Vagus einen reichlichen Fluss von Pankreassaft mit hoher Konzentration von Amylase und Bikarbonat, ein Effekt, der auch nach Entfernung des gesamten Dünndarms und des Magenpylorus nicht verschwand und deshalb nicht hormonal vermittelt sein konnte. MAGEE und WHITE, die diese Beobachtung bekräftigten, führten die anwachsende Bikarbonatkonzentration auf verminderte Bikarbonatrückresoption in den Gängen bei erhöhtem Saftvolumen zurück (113). Der bisher vertretene Standpunkt, das Pankreas sezerniere einen Saft mit konstantem Alkaligehalt (93), erweist sich zumindestens bei manchen Tierarten als falsch, zumal auch bei Schafen das Saftvolumen auf parasympathische Stimulierung, unabhängig von der Bikarbonatkonzentration anwachsen konnte

(110). Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß Gewebsschnitte dieser Spezien mit reichlichem Pankreasfluß als Antwort auf Vagusreizung, denen unter anderem ausser dem Schwein noch das Pferd und der Esel angehören, zahlreiche kompakte cholinerge Ganglien und assoziierte Nervenbündel aufweisen, die bei Katze oder Hund nicht vorhanden sind. Hier hatte auch Vagusreizung kaum oder nur sehr geringe Wirkung auf das Saftvolumen. Vermutlich stellen diese nervösen Strukturen die sekretorische Innervation durch den Vagus dar. Auch beim Pankreas des Menschen sind solche Ganglien zu finden.

b) Inhibitorischer Effekt

Da Reizung des Vagus oft erst nach einer gewissen Latenzzeit zum Erfolg führte (29,58,97,123,131,132) und manchmal sogar den Pankreasfluß hemmte, vermutete man neben rein sekretorischen Fasern auch inhibitorische oder, daß mit Reizung ein und der selben Fasern verschiedene Wirkungen zu erzielen seien. POPIELSKI (131,132), der wie PAVLOV (123,125) erst nach einer Latenzzeit eine Sekretion auf Vagusreizung beobachtete und diese Sekretion durch erneute Stimulierung sogar zeitweise wieder unterbrechen konnte, beschäftigte sich eingehend mit diesem Problem. Da der Vagus nach FRANCOIS-FRANCK und HALLION (54) nur vasodilatorische Fasern führt und auch die vasokonstriktorische Wirkung des Sympathikus keine Hemmung zur Folge hatte, schloß er einen vasomotorischen Einfluss aus. Er nahm vielmehr an, daß im Vagus spezielle, die Sekretion hemmende Fasern vorhanden seien. Um dies zu beweisen, reizte er in langwierigen Versuchen immer nur kleinere Fasergruppen und schaltete andere aus. So kam er zum Schluß, daß die durch Sekretionsfasern hervorgerufene Pankreassekretion durch spezielle Hemmnerven, deren Ort er sogar genau-

er lokalisierte, unterbrochen werden könne. Die Frage ob diese durch direkte Hemmung auf die Drüse einwirkten oder nur das sogenannte sekretorische Zentrum beeinflußten, das er in Unkenntnis des Hormons Sekretin im Pylorusbereich vermutete, ließ er allerdings offen. Daß sich nach wiederholter Reizung die Latenzzeit verkürzte, schob er auf die vorzeitige Ermüdung der inhibitorischen Fasern.
Auf Grund späterer Forschungen verlor die Theorie POPIELSKI's allerdings mehr und mehr an Bedeutung. ANREP (4.5) beobachtete nämlich nach Stimulierung des Vagus während der gesamten Latenzperiode eine Volumenvergrößerung der Drüse, die mit Beginn der Sekretion wieder zurückging. Er folgerte daraus, daß die motorische Versorgung der Pankreasgänge über den Vagus laufe und so die eigentliche Latenzzeit viel kürzer als angenommen sei. Da das Sekret auf Grund der Konstriktion der Gangmuskulatur nicht abströmen könne, komme es zur Ausdehnung der Drüse. Dadurch kann man auch wahrscheinlich die von KOROVITSKY (96) gemachte Beobachtung erklären, daß Pilocarpin, zwischen zwei HCl-Gaben injiziert, die Wirkung der zweiten HCl-Gabe verstärkt, wogegen sich sonst die Sekretion vermindert. Vermutlich ist diese Erscheinung auf ein sogenanntes "washing out" der durch Pilocarpin zurückgehaltenen Sekretion zurückzuführen, da nach Pilocarpin ebenfalls eine Schwellung der Drüse im Plethysmographen bemerkt wurde. Daß Vagusstimulierung tatsächlich eine Kontraktion der großen Pankreasgänge bewirkt, konnte KOROVITSKY nachweisen, indem er sich die Tatsache zunutze machte, daß die beiden großen Pankreasgänge innerhalb der Drüse anastomosieren und deshalb eine in den einen der beiden Gänge gebrachte Flüssigkeit aus dem anderen ausströmen mußte. Dieser Fluss wurde durch Vagusreizung oder Pilocarpingabe aufgehoben, begann aber wieder nach Atropin.

Warum GILSDORF (58) nach Vagusstimulierung eine Erschlaffung der Gangmuskulatur feststellte, ist auf Grund des vorhergehenden Experiments nicht zu erklären. Abschließend kann man sagen, daß der Vagus mit ziemlicher Sicherheit direkt nur einen sekretorischen Effekt auf das Pankreas besitzt, hemmend aber nur indirekt über die Pankreasgänge die Sekretion beeinflußt.

c) Vasomotorischer Effekt

Die schon öfters gemachte Beobachtung, daß die Durchblutung des Pankreas einen nicht unerheblichen Einfluß auf seine Sekretion ausübt, wurde in den Experimenten BABKIN's (6,7,8) noch untermauert. Mit einer Steigerung des Blutdrucks, die er auf verschiedene Art auslöste, erreichte er eine Verminderung der Sekretion, die aber nach Abfall des Blutdrucks wieder zunahm. Dies ist wohl dadurch zu erklären, daß bei einer gegebenen Konzentration von Sekretin im Blut die absolute dem Pankreas zugängliche Hormonmenge von der Durchblutung der Drüse abhängt. Die nach Vagusreizung aufgetretene Volumenvergrößerung des Pankreas führten FRANCOIS-FRANCK und HALLION (54) und GAJET und GUILLAUMIE, zitiert von THOMAS (160) auf eine vasodilatatorische Wirkung zurück und setzten sich son in Gegensatz zu der von anderen vertretenen Ansicht der Sekretstauung auf Grund einer Konstriktion der großen Pankreasgänge. Nach neueren Erkenntnissen scheint jedoch der Gefäßtonus hauptsächlich vom sympathischen System abhängig zu sein. Manche Gefäße weisen zwar eine doppelte Innervation auf, neben einer sympathischen eine parasympathische. Für eine generelle Gefäßerweiterung ist aber sicherlich nur eine Abnahme der Impulszahl des Sympathikus verantwortlich, nicht aber vermehrte Impulse des Parasympathikus;

diese wirken sich nur rein lokal an einzelnen Organen wie Zunge, Speicheldrüse oder Genitalorganen aus (140). Möglicherweise spielen bei der Vasodilatation nach Vagusstimulierung sekundär Stoffwechselprozesse eine Rolle. Ob die Theorie, wonach die bei Reizung der chorda tympani eintretende Speichelsekretion zwar durch cholinerge Fasern ausgelöst werden soll, die gleichzeitige Gefäßerweiterung jedoch durch die Freisetzung von Bradykinin (140), auch auf das Pankreas zu übertragen ist, muß noch geklärt werden.
Interessant ist in diesem Zusammenhang ein Versuch von BENNET und STILL (22), der bis jetzt noch nicht wiederholt wurde. Sie stellten in ihren Experimenten an Hunden fest, daß jeder Druckanstieg im Gangsystem des Pankreas eine vermehrte Durchblutung in der a. pancreoticoduodenalis zur Folge hatte. Eine Erscheinung, die sie auf einen nervösen Reflex zurückführten. Möglicherweise wird diese Vasodilatation wie bei der Parotis durch bradykininähnliche Stoffe vermittelt, die durch die nach Vagusreizung auf Grund der gleichzeitigen Sekretion und Gangkonstriktion auftretenden Druckerhöhung abgesondert werden.

d) Die der Vagusreizung ähnliche Wirkung der Sympathikusreizung.

Inwieweit der Sympathikus auf indirektem Wege die Pankreassekretion beeinflussen kann, kann hier nicht diskutiert werden, da es den Rahmen der vorliegenden Arbeit sprengen würde. Hier sei nur kurz erwähnt, daß von mehreren Forschern nach Stimulierung der nn. splanchnici eine in der Qualität gleiche Pankreassekretion wie nach Vagusreizung beobachtet wurde, die sich von letzterer nur durch eine geringere Quantität unterschied (9,97,98,167). Da Adrenalin ihre Wirkung nicht nachahmen konnte, wohl aber Pilocarpin und

Physostigmin, Atropin diese aber wieder aufhob, folgerte BABKIN (9), daß es sich um rein sekretorische sympathische Fasern cholinerger Natur handeln müsse, zumal er nach ihrer Reizung im venösen Blut des Pankreas eine Substanz ähnlich Acetylcholin fand. Auch im parasympathischen Anteil scheinen ausser den cholinergen Fasern adrenerge vorzukommen, so in dem zum Herzen ziehenden Anteil des Vagus (140). Um den Verlauf der sympathischen Sekretionsfasern näher zu lokalisieren, blockierte BABKIN das ggl. coeliacum mit Nikotin. Während er die vasokonstriktorische Komponente dabei aufheben konnte, ging die sekretorische Wirkung erst nach intravenöser Nikotingabe verloren. Diese Tatsache scheint den Beweis zu liefern daß wenn überhaupt rein sekretorische sympathische Komponenten existieren, diese ohne Unterbrechung über das gg. coeliacum laufen und erst im zugehörigen Ganglion innerhalb der Drüse umgeschaltet werden.

5) Imitation der Vaguswirkung durch parasympathikomimetische Medikamente

Eine weitere, sehr nützliche Methode, die Vaguswirkung zu untersuchen, ist es, diese durch die Gruppe der sogenannten parasympathikomimetische Medikamente zu imitieren.

a) Einteilung der Parasympathikomimetika

Wir können dabei grundsätzlich zwei verschiedene Gruppen von Medikamenten unterscheiden.

α) direkte Parasympathikomimetika

Der Hauptvertreter ist der eigentliche Überträgerstoff des postganglionären parasympathischen Neurons, das Acetyl-

cholin, das spontan bei einer Nervenerregung freigesetzt wird.
Der Gruppe der Parasympathikomimetika ist es nun gemeinsam, daß sie auf Grund ihrer chemischen Struktur mit den Rezeptoren für Acetylcholin selbst reagieren. Dazu gehören als die wichtigsten Stoffe Pilocarpin, Muscarin, Arecolin, Urecholin und Carbachol. Sie alle besitzen wie der eigentliche Überträgerstoff Acetylcholin drei räumlich getrennte Zentren: den positiv geladenen Stickstoff, den relativ negativ geladenen Carboxylsauerstoff und den relativ elektronenarmen Estersauerstoff. Die Rezeptoren reagieren zwar immer mit dem Stickstoff, aber nur mit einem der beiden Sauerstoffatome. Experimentell hat sich Acetylcholin nur beschränkt bewährt, da es sehr schnell durch das Enzym Cholinesterase wieder abgebaut wird.

β) Indirekte Parasympathikomimetika

Sie greifen an irgendeiner Stelle in den Stoffwechsel des Acetylcholins ein, sei es bei der Synthese, Speicherung, Freisetzung oder Abbau. Die in unserem Zusammenhang am meisten verwendeten Stoffe sind das Alkaloid Physostigmin und das ihm analoge synthetische Prostigmin. Auf Grund ihrer dem Acetylcholin ähnlichen Struktur - sie besitzen ebenfalls einen vierbindigen Stickstoff - können sie eines der beiden aktiven Zentren der Cholinesterase besetzen und so den Abbau des Acetylcholins hemmen. Die Acetylcholinkonzentration steigt an und mit ihr nimmt auch der Tonus des Parasympathikus zu.

b) Ihre experimentelle Anwendung

Wie man erwarten konnte, hatte eine Gabe von Pilocarpin Wirkungen, die denen nach Vagusreizungen entsprachen

(1,7,9,21,41,48,93,101,139). So erhielt DE ZILWA (41) nach Pilocarpin einen Saft, der zwar alkaliärmer war, dafür aber viermal so viel feste Bestandteile enthielt als nach Sekretin. Auch bei diesen Versuchen stellte sich wieder die Frage, auf welche Weise Pilocarpin die Pankreassekretion beeinflusste. Um einen vagalen Einfluss auszuschliessen, untersuchte RASENKOW (139) die Pankreassekretion auf Pilocarpin nach Vagotomie. Dabei stellte er fest, daß sowohl Pilocarpin als auch Sekretingaben, kurz nach der Vagotomie kaum eine Sekretion bewirkten, während ihre Injektion 37 - 40 Tage später einen reichlichen Fluß enzymreichen Saftes zur Folge hatte. Eine mikroskopische Untersuchung der Drüsenzellen ergab, daß sich ihre Granula nach Pilocarpin - und Sekretingaben entleerten; kurz nach der Vagotomie waren sie allerdings viel schneller ausgeschöpft als längere Zeit danach oder bei normalen Tieren. RASENKOW folgerte daraus, daß der Vagus für die Erhaltung des Stoffwechselgleichgewichts der Drüsenzelle von Bedeutung sei, das sich erst längere Zeit nach der Vagotomie wieder einstellt.

Mit der Sekretion eines enzymhaltigen Sekrets schafft Sekretin jetzt eine Art Ausgleich für den Vagus, da es beim normalen Tier nach Sekretinstimulierung zu keiner Entleerung der Granula kommt, die anscheinend Voraussetzung für die Absonderung eines enzymreichen und damit aktiven Saftes ist. Die oft nur sehr geringe Sekretion nach Pilocarpin schob man vielfach, wie im Falle der Vagusreizung, auf eine Gangkonstriktion und wies damit eine direkte Pilocarpinwirkung auf die Pankreaszellen zurück (1,4,5,48,96). Damit wurde auch die zunächst nur zaghafte Sekretion nach Sekretin bei unter Pilocarpineinfluß stehenden Versuchstieren erklärt. Wird jetzt das Sympathikolytikum Ergotamin gegeben, kommt es zu einer starken Sekretinwirkung mit entsprechender Flußrate und Alkaligehalt und sogar

wesentlicher Erhöhung der Enzymkonzentration (48). Ergotamin scheint also die Pilocarpinwrikung aufzuheben, da auch Pilocarpin mit Ergotamin zusammen verabreicht, keinerlei Effekt zeigt. Es wäre von klinischer Bedeutung, wenn man einen durch die Störung des vegetativen Nervensystems hervorgerufenen Spasmus der Pankreasgänge durch Ergotamin beheben könnte.
Ähnlich wie Pilocarpin wirkte auch eine Urecholingabe, nach der KYLE (100) einen beträchtlichen Enzymanstieg erreichen konnte. Obwohl Parasympathikomimetika wie Urecholin die Magensekretion auf bestimmte Stimuli steigern (56), scheint dies beim Pankreas nur in sehr begrenztem Umfang der Fall zu sein. An seinen mit Magen- und Pankreasfisteln ausgestatteten Hunden, konnte PRESHAW (135) keinerlei Volumensteigerung nach Urecholin bei einer unter ständigem "Sekretinbackground" stehenden Pankreassekretion bemerken. Die Versuche LIN und IVY's (108) an narkotisierten Hunden schienen diese Ergebnisse zu bestätigen. Als er aber bedeutend kleinere Dosen Sekretin mit sehr kleinen Dosen Urecholin und Metacholin kombinierte, machte sich ein leichter Anstieg des Volumens bemerkbar. Urecholin ohne Sekretinbackground während der Fastensekretion steigerte zwar beträchtlich die Amylasekonzentration, ohne jedoch das Volumen zu beeinflussen. Da man auch ähnliche Ergebnisse in Verbindung mit Vagusstimulierung erzielte, kann man zu dem Schluß kommen, daß man mit Parasympathikomimetika und damit dem Vagus isoliert zwar die Enzymkonzentration erhöhen kann, zur Volumensteigerung jedoch Sekretin notwendig ist. Bei den oftmals in der Literatur angeführten Fällen der Potenzierung von Sekretin und der oben beschriebenen Cholinergika wurden immer nur sehr kleine Sekretinmengen verwendet (8,107,39,162). Ob THOMAS (162) aber tatsächlich eine Volumenvermehrung erzielte, ist nicht

sicher zu beweisen, da er zwar in drei Versuchen eine Ste
gerung der Tropfenzahl erreichte, nie aber die Gesamt-
menge bestimmte, die bei Verkleinerungen der Tropfen glei
bleiben könnte. Bei Katzen scheinen sich, ähnlich der in
einem vorhergehenden Kapitel bereits abgehandelten Vagus-
reizung, isoliert verabreichte Parasympathikomimetika nic
fördernd auf das Volumen auszuwirken (30). CRITTENDEN (39)
der neben anderen (9,63) mit Vertretern der indirekten
Parasympathikomimetika experimentierte, stellte dabei ein
gewisse Abhängigkeit von der Verwendung bestimmter Narko-
tika fest.

c) Die Wirkung der Insulinhypoglykämie auf die Pankreas-
sekretion

Obwohl Insulin nicht der Gruppe der Parasympathikomimetika
angehört, hat es doch ähnlich wie diese einen, wenn auch
auf zentralem Wege, vagusstimulierenden Effekt und kann
so in diesem Zusammenhang betrachtet werden. Es muß aber
darauf verwiesen werden, daß die Beeinflussung des vagalen
Zentrums zwar am bedeutendsten ist, aber auch andere Zen-
tren, wie z.B. die sympathischen, erregt werden (165),
was an Pupillenerweiterung und Tachykardie zu sehen ist.
Auf Grund dieser verschiedenen Wirkungen sind vielleicht
auch die differierenden Versuchsergebnisse mit Insulinhy-
poglykämie zu erklären. Bei narkotisierten Versuchstieren
hatte eine Insulingabe im allgemeinen ein Absinken des
Enzymgehalts und meist auch des Saftvolumens zur Folge
(20,80). Daß diese Hemmung über das vagale Zentrum gehen
mußte, nahm BAXTER (20) auf Grund seiner Experimente mit
narkotisierten Kaninchen an: nach Vagotomie konnte er
mit Insulin keinerlei Effekt mehr erzielen. Schon einige
Jahre vorher kam COLLAZO (33) an narkotisierten Hunden
zu genau dem gegenteiligen Ergebnis. Bereits während der

ersten intravenösen Insulininjektion zeigte sich eine deutliche Steigerung der Saftsekretion, die nach weiteren Gaben sogar schon früher auftrat und noch wesentlich ergiebiger ausfiel. Diese Ergebnisse konnten in allen weiteren Versuchen an nicht narkotisierten Tieren und auch beim Menschen bestätigt werden und gelten heute als ziemlich gesicherte Tatsache. THOMAS und CRIDER (165) untersuchten die Wirkung der Insulinhypoglykämie an Hunden ohne Narkose mit Pankreasfistel. Nach Sekretininjektion spritzen sie Insulin, bis der Blutzucker von ca. 60 mg auf 30 - 40 mg sank. Eine Bestimmung des spezifischen Gewichtes als Maßstab für die Enzymmenge ergab eine Steigerung in den ersten zehn Minuten und erreichte ein Maximum von über hundert Prozent nach 30 bis 40 Minuten. Das Volumen erfuhr innerhalb einer Stunde keine bedeutende Veränderung, abgesehen von belanglosen Vergrößerungen und teilweise auch Abnahmen, die THOMAS auf die unterschiedlichen Wirkungen des Insulins schob, womit er auch die Ergebnisse BAXTER's und HEBB's (20,80) erklärte. ALPHIN und LIN (2) kamen zu ähnlichen Ergebnissen an Ratten. Auch hier verlor Insulin nach Vagotomie seine Wirkung. Die meisten Versuche an Menschen brachten ziemlich übereinstimmende Resultate (45,102,12). PFIFFER (127) erreichte ein Anwachsen der Enzymabgabe von 89,5 % bei ständiger Sekretininfusion, DREILING (45), der sich der Insulinhypoglykämie eigentlich nur zur Prüfung der totalen Vagotomie bediente, stellte eine Steigerung der Amylasesekretion von 9,4 E / kg auf 55,0 E / kg fest. Auch ohne Sekretin kam es zu einem markanten Anstieg des Amylase-output und auch zu Volumenvermehrung (55), die bei einer Patientin mit einer posttraumatischen Fistel eine beträchtliche Höhe erreichte und beinahe der Menge auf Sekretininjektion entsprach (28).

6) Ausschaltung der Vaguswirkung

Da man aus einer Reizung des Vagus oder Nachahmung seiner Wirkung nur den unmittelbaren Effekt ersehen kann, nicht aber ob und inwieweit er tatsächlich die Pankreassekretion beeinflußt, ging man daran, Veränderungen der Sekretion nach Ausschaltung des Vagus zu untersuchen.

a) Parasympathikolytika

α) Allgemeines

Ebenso wie bei den Parasympathikomimetika gilt auch hier die selbe Einteilung. Experimentell haben wir es vorwiegend mit Stoffen aus der Gruppe der direkten Parasympathikolytika wie Atropin, Hysoscyamin und Banthin zu tun, die alle an den peripheren parasympathischen Endigungen ihren Angriffspunkt haben. Sie konkurrieren mit Acetylcholin am Rezeptor, da sie wie dieses zwar eine hohe Affinintät zum Rezeptor besitzen, ohne ihn aber zu erregen. Die Acetylcholinfreisetzung wird dadurch nicht beeinträchtigt, verliert aber in physiologischen Dosen ihre Wirksamkeit (kompetetive Hemmung)

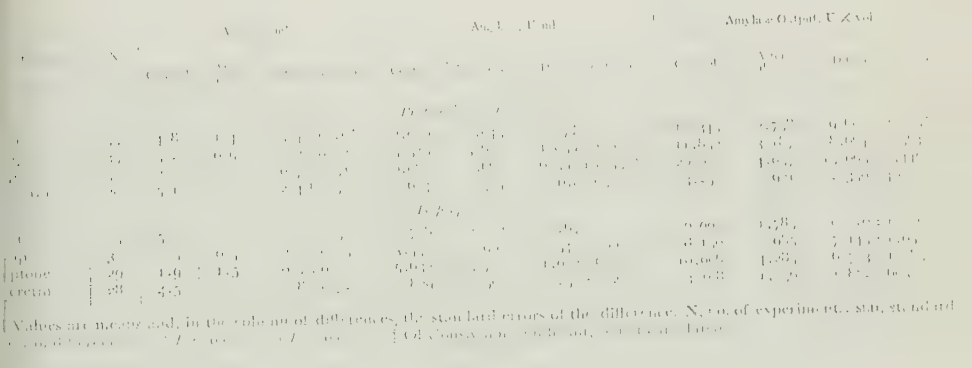
β) Experimentelle Anwendung

In der Literatur finden sich sehr zahlreiche Angaben über die experimentelle Anwendung von Atropin und verwandten Stoffen. Hier seien die wichtigsten zusammengefaßt (12, 21,46,31,145).
Die Ergebnisse an anästhesierten Tieren, an denen man keinerlei Einfluß einer Atropingabe auf die Pankreassekretion nach Sekretin (21) oder HCl (12) feststellen konnte, sind nur sehr bedingt zu verwenden, da Anästhesie selbst die

nervalen Mechanismen in Mitleidenschaft zieht. In diesem Zusammenhang müssen auch die Versuche von SAVICH (145, gesehen werden, der die Pankreassekretion auf Seifen durch hohe Atropingaben zum Stoppen bringen konnte. BALINA (31, injizierte Hunden mit PAVLOV'scher Magen- und Pankreasfistel Atropin jeweils nach Fett-, Seifen- und HCl-Gaben und schaltete auf diese Art das störende Moment der Anästhesie aus. Bei jedem der Stimuli hatte Atropin eine markante Verringerung des Stickstoffgehaltes und der Enzymaktivität zur Folge, während sich das Volumen nur bei Seifen und Salzsäure leicht verringerte. Er zog daraus den Schluß, daß die Pankreassekretion stets das Ergebnis einer Synthese aus nervösen und humoralen Einflüssen sei, der Enzymgehalt des Safts aber hauptsächlich nerval gesteuert würde. Die Frage, inwieweit und über welchen Mechanismus Fett sekretionsfördernd wirke, wird immer wieder in der Literatur gestellt. Sie kompliziert sich auf Grund der nicht einfachen Zusammensetzung des Fettes. BABKIN und ISHIKAWA (10) benutzten für ihre Experimente die selben Hunde wie BYLINA. In einer ersten Versuchsreihe verwandten sie neutrales Mohnöl, was nach einiger Zeit zu einer Pankreassekretion führte. Wurde vor der Mohnölgabe Atropin gegeben, so folgte keinerlei Sekretion auf die Fettgaben. Da BYLINA aber schon früher festgestellt hatte, daß Atropin nach Fettgaben injiziert zwar die Enzymmenge herabsetzt, die Quantität des Safts aber nicht beeinflusst, mußte dafür ein bereits gebildeter Bestandteil der Fettverdauung verantwortlich sein. Die stark safttreibende Wirkung der Ölsäure allein wurde durch Atropin vorher und nachher gehemmt. Bei Seifen blieb Atropin fast wirkungslos. Damit ist wohl auch die bei BYLINA beobachtete Ineffektivität des Atropins auf die Quantität des Saftes nach Fettgabe zu erklären, da hier die bereits gebildeten Seifen wirkten. Wahrscheinlich wird die Wirkung der Seifen

hauptsächlich hormonal gesteuert, während das unverdaute Fett und die Fettsäuren eines nervalen Mechanismus bedürf Die Anwesenheit von Neutralfett im Duodenum scheint für den Enzymgehalt im Pankreassaft verantwortlich zu sein, der safttreibende Effekt dagegen ist wohl auf Ölsäuren und Seifen zurückzuführen.
Zu sehr ähnlichen Resultaten kam SMIRNOW (152), der ebenfalls mit BYLINA's Hunden experimentierte. Einführung von Neutralfett ins Duodenum rief in der ersten Viertelstunde eine schwache Sekretion mit einem hohen Gehalt an festen Bestandteilen hervor, die in den nächsten 20 Minuten auf Grund der freiwerdenden Fettsäuren und damit Seifenbildung stark zunahm. TONKICH (167), der seinen Fistelhunden Milch und Butter ins Duodenum einführte, stellte ein Stocken der Sekretion fest, sobald der Magen vom Duodenum abgetrennt wurde. Da das Fett bei der Verdauung oftmals in den Pylorusteil zurückgeworfen wird, ist hier vielleicht das rezeptorische Organ für nervöse Wirkungen auf das Pankreas zu finden. Im Gegensatz zum Kreis um BABKIN forderte er auch bei Fettsäuren einen gemeinsamen hormonalen und nervalen Mechanismus, da Atropin in seinen Versuchen nur die Qualität nicht aber die Quantität einer durch Fettsäuren hervorgerufenen Pankreassekretion veränderte.
Daß Atropin tatsächlich den sekretionsfördernden Effekt des Vagus auf das Pankreas zerstört, zeigte MODRAKOWSKI (117), indem er mit 0 8 mg Atropin/kg/KG eine völlige Paralyse der Pankreasäste des Vagus herbeiführte. Eine Reizung dieser Äste blieb nun ohne Wirkung. THOMAS und CRIDER (164) gelang der selbe Versuch bereits mit 0,2 mg Hyoscyamin/kg/KG, eine Menge entsprechend ca. 0,4 mg Atropin. Mit Dosen ab 0,01 g/kg/KG besitzt Atropin einen ausgesprochen sekretionsanregenden Effekt (117). Hierbei könnte vielleicht die gefäßerweiternde Komponente

les Atropins eine Rolle spielen.
Auch bei anderen Versuchstieren erzielte man ähnliche Resultate. So reduzierte Atropin bei Schweinen die Pankreassaftsekretion auf Vagusstimulierung nur wenig, während sich die Enzymkonzentration auffallend verringerte (86). An nicht anästhesierten Katzen verminderte Atropin die Pankreassekretion auf zahlreiche Stimuli (164).
Da Atropin wegen seiner zentralen Wirkung in hohen Dosen ungünstig ist, ging man mehr auf synthetische Parasympathikolytika über. THOMAS (163) beobachtete einen Rückgang des Volumens des Pankreassaftes auf HCl oder Seife mit Probanthin um 73 % bzw. 74 %, auf Peptone und Sekretin um 56 % bzw. 50 %. Der Enzymoutput auf HCl, Seife und Peptone verringerte sich um 80 % bis 85 %, auf Sekretin um 65 % (Tabelle IV, V, VI). Darbidgaben brachten im wesentlichen die selben Resultate.



Tab. IV. Volumen, Amylasesekretion und Amylaseoutput im Pankreassaft vor und nach der Gabe von Parasympathikolytika (163).

Stimulus	N	Volume, ml			Lipase, U ml			Lipase Output, U × vol		
		Control	After drug	Difference ± SED	Control	After drug	Difference ± SED	Control	After drug	Differen
Propantheline bromide										
HCl	38	4.5	1.2	3.3±0.33*	659	541	118±51.4†	2,724	528	2,196
Soap	40	2.7	0.7	2.0±0.25*	1,348	1,071	277±70.8*	2,931	468	2,463
Peptone	32	2.3	1.0	1.3±0.24*	2,675	1,505	1,170±180.5*	6,312	935	5,377
Secretin	31	5.2	2.6	2.6±0.36*	597	473	124±54.5†	3,124	1,096	2,028
Isopropamid iodide										
HCl	33	5.7	1.7	4.0±0.46*	810	576	234±59.0*	3,778	666	3,112
Soap	31	2.8	0.5	2.3±0.19*	1,814	1,262	552±112*	4,889	492	4,397
Peptone	31	2.1	1.2	0.8±0.25*	2,782	1,431	1,351±190*	6,069	1,522	4,547
Secretin	29	4.3	2.7	1.6±0.34*	377	314	62±30.4	1,622	930	692

Footnotes as in Table 1.

Tab. V. Volumen, Lipasesekretion und Lipaseoutput im Pankreassaft vor und nach der Gabe von Parsympathikolytika (163).

Stimuli		Isopropamid Iodide			Propantheline Bromide		
+	−	Volume	Lipase concentration	Lipase output	Volume	Lipase concentration	Lipase ou
Secretin	vs. HCl	−28.0±8.9*	−12.7±13.1	−31.7±11.8*	−26.1±5.6*	+4.7‡	−12±
Secretin	vs. soap	−40.2±7.7*	−11.3±11.6	−42.3±9.9*	−24.3±6.0*	+1.7‡	−14.3±
Secretin	vs. peptone	+8.4±14.3	−23.7±10.9†	−26.6±10.9†	−5.0±8.9	−23.3±10.1†	−15.8±
HCl	vs. soap	−12.2±6.8	−1.4‡	−10.6±7.4	+1.8†	−3.0‡	−2.3‡
HCl	vs. peptone	+36.4±13.2*	−11.0±9.8	+5.1±8.6	+21.1±8.1†	−28.2±10.4*	−3.8‡
Soap	vs. peptone	+48.6±12.7*	−12.4±7.2	+15.7±5.6*	+19.3±8.1†	−25.2±8.2*	−1.5‡

Values are differences in the mean per cent change calculated from the data summarized in Table 2, data for lipase studies
Footnotes as in Table 1. Where the + sign appears in front of the value in the table, the effect of the drug was greater on th
sponse to the stimulus listed under that sign, where the − sign appears in the front of the value in the table, the effect of the
was greater on the response to the stimulus listed under that sign.

Tab. VI. Unterschiede der Wirkung von Parasympathikolytika auf die Pankreassekretion nach verschiedenen Stimuli (163).

HELLMANN (82) wiederholte den Versuch von THOMAS mit der selben Dosis von Probanthin und HCl und kam zu ähnlichen Ergebnissen (Abb. 8).

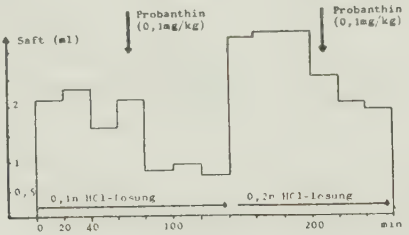


Abb. 8. Wirkung von Propanthelinbromid (Probanthin) auf die Saftsekretion des Pankreas, die durch konstante Infusion (30 ml/Std) von 0,1n und 0,2n HCl-Lösung in das Duodenum erzeugt worden ist (82)

Da die Wirkung von HCl mehr als die von Sekretin betroffen ist, könnte man annehmen, daß Salzsäure erst durch einen lokalen cholinergen Mechanismus Sekretin freisetzt, der eventuell vom Vagus tonisiert wird. Warum diese Parasympathikolytika das Volumen der Pankreassekretion auf Peptone nicht immer verringern, sondern teilweise beträchtlich erhöhen, ist nicht geklärt.

Die bei den Versuchen ANNIS und HALLENBECK's (3) an Hunden notwendigen Dosen von Banthin, um eine markante Reduktion des Volumens, Alkaligehalts und der Trypsinaktivität des Pankreassafts nach einem Mahl von Pferdefleisch herbeizuführen, riefen allerdings unerwünschte Nebeneffekte wie Tachykardie und Mundtrockenheit hervor. Dies sollte für eine eventuelle therapeutische Anwendung

von Banthin von Bedeutung sein.
THISTLETHWAITHE (161) erreichte mit Banthin bei Hunden einen Abfall der Ruhesekretion und des Amylasegehaltes um 19 %. Banthingabe vor einer normalen Fütterung ließ den Amylasegehalt nur um 90 % steigen (normal 130 %).

Das Zusammenwirken zwischen Parasympathikolytika und Sekretin und Pankreozymin wird später ausführlicher behandelt werden.

b) Ganglienblocker

Da die Wirkung von Ganglienblockern einer Vagotomie entspricht, hat ihre Anwendung ähnliche Folgen auf die Pankreassekretion. HONG (88) drückte mit Hexamethonium die durch Milch- und Methioningaben gesteigerten Werte des Volumens und Enzym-output wieder auf Ruhewerte herab (Abb. 9).

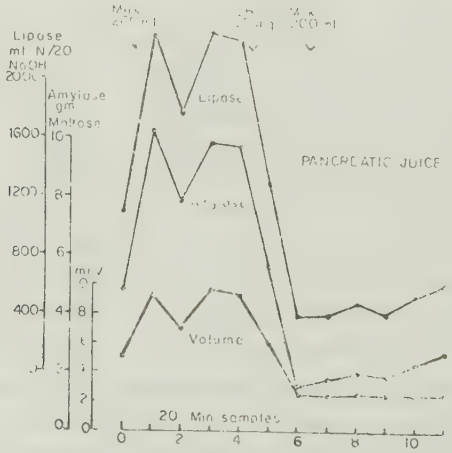


Abb. 9. Wirkung von Hexamethonium (C_6) auf die durch Milch hervorgerufene Pankreassekretion (88).

MAGEE (111) beobachtete das selbe bei Pentolonium. Nach Vagotomie verloren beide ihre Wirkung.

c) Vagotomie

Die naheliegendste Methode, den Einfluß des Vagus auszuschalten, ist die Durchschneidung seiner Äste. Damit konnte die in einem früheren Kapitel bereits ausführlich besprochene cephalische Phase der Pankreassekretion unterbrochen werden (125, 138, 167). Eine Tatsache, die nicht erstaunlich ist, da diese Phase ja entweder direkt über den Vagus bis zum Pankreas verläuft oder zumindest bis zum Magen vagal gesteuert wird. Auch der gastropankreatische Reflex ging bei einer trunculären Vagotomie verloren, stellte sich aber nach einigen Wochen wieder ein (112, 172,173,174). Der Vagus dürfte hier wohl nur eine modifizierende Rolle spielen. Ließ man die Magenäste des Vagus intakt, während truncus coeliacus und rr. hepatici durchschnitten wurden, blieb der gastropankreatische Reflex fortbestehen; ein Beweis für die direkten Magen-Pankreas-Nerven.
Von entscheidender Bedeutung ist die Frage, ob die Vagotomie einen beträchtlichen Einfluß auf die durch verschiedene Stimuli hervorgerufene Pankreassekretion ausübt. Bei den meisten Versuchen der Art bediente man sich der trunculären Vagotomie, das heißt Durchschneidung der beiden Vagusstämme knapp ober- oder unterhalb des Zwerchfells. Dabei wird die gesamte parasympathische Versorgung des Pankreas unterbrochen.
Da eine Peptonlösung einen Pankreassaft hervorrief, der dem nach Vagusreizung in der Zusammensetzung sehr ähnlich war, nahmen CRIDER und THOMAS (37) an, daß Vagotomie hier nicht ohne Auswirkung bleiben sollte. Tatsächlich konnten sie unmittelbar nach der Vagotomie keinerlei Erhöhung des

Volumens oder des Enzym-output auf eine Peptonlösung bemerken. 24 Stunden später normalisierte sich die Sekretion wieder, wenn sie auch nicht den Ausgangswert erreichte. Ähnliche Ergebnisse erzielten sie nach einer HCl-Infusion, während die Antwort auf Seifen nach Vagotomie völlig unbeeinflusst blieb (37,167).
HARPER und VASS (78) arbeiteten mit anästhesierten Katzen. Da, wie früher beschrieben, sich bei Katzen nur eine äusserst geringe Reaktion auf Vagusreizung zeigte, blieb hier eine Vagotomie auch ohne große Auswirkung, wenn auch immer wieder eine leichte Verminderung, allerdings nur bei Sekretin-background des Enzym-output auftrat, der meist aber bald wieder auf normalen Stand kam. Eine interessante Ansicht, die sich später auch als richtig erwies, äusserten sie aus der Beobachtung, daß es trotz Pylorusligatur und durchschnittenem Vagus nach direktem Einführen von Nahrung in das Duodenum zu einer Enzymerhöhung kam, ein Faktor, den man bisher allein dem Vagus zuschrieb. Sie wiesen die seit MELLANBY (115) vertretene Meinung zurück, wonach man die Regulation des Saftvolumens allein dem Sekretin zuschrieb, während die Zusammensetzung und somit der Enzymgehalt durch den Vagus also rein nerval gesteuert werde. Dagegen erhoben sie die Forderung nach einem zweiten Hormon, dem späteren Pankreozymin, das wie das Sekretin in der Darmschleimhaut gebildet werde und den Enzymgehalt des Pankreassafts reguliere. Der Vagus hätte somit nur eine sehr untergeordnete Funktion bei der Pankreassekretion. Inwieweit er bei der Freisetzung der Sekretionshormone eine Rolle spielt oder ob dafür nur ein lokaler cholinerger Mechanismus verantwortlich ist, den der Vagus zwar modifiziert aber der nach dessen Durchschneidung nach einer gewissen Erholungspause autonom arbeiten kann, ist eine noch weitgehend ungelöste Frage. Letztere An-

sicht vertraten energisch ROUTLEY und seine Mitarbeiter (142), die in über 800 Experimenten mit 16 verschiedenen Stimuli keine entscheidenen Veränderung, bei der Fastensekretion sogar überhaupt keinen Unterschied, vor und nach Vagotomie entdecken konnten (Abb. 10,11,12).

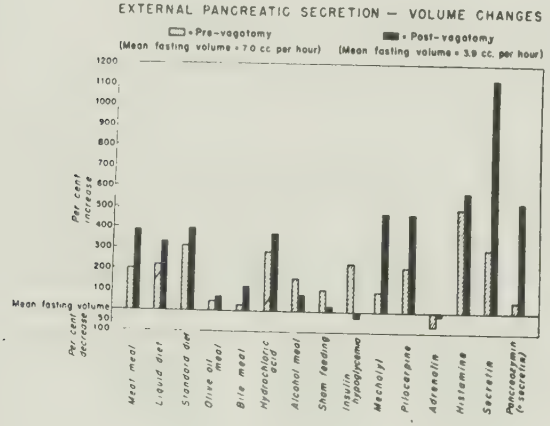


Abb. 10. Die Flußrate der Pankreassekretion wird durch Balkendiagramme dargestellt. Der Anstieg oder der Abfall der Werte auf jeden Stimulus wird vor und nach Vagotomie mit der Basalsekretion verglichen (142).

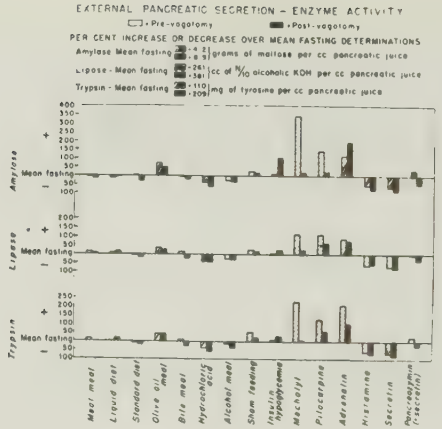


Abb. 11. Vergleich der Enzymkonzentrationen (142).

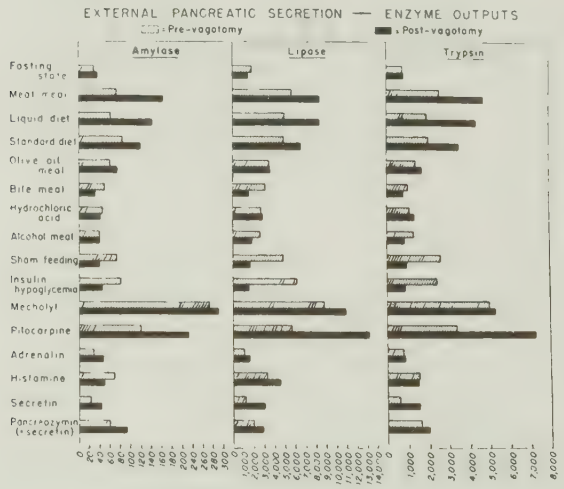


Abb. 12. Vergleich der gesamten Enzymsekretion (142)

Für sie stellte der Vagus lediglich einen "tonic mechanism which may augment or inhibit local reflexes " dar. Andererseits traten bei den Hunden von PINCUS (128) nach Vagotomie erhebliche Verdauungsstörungen auf, die er auf eine 80 %-ige Verminderung des Proteingehalts des Pankreassaftes während der Verdauung zurückführte. Ähnliches, allerdings in geringerem Maße, berichteten HAYAMA und MAGEE (79). Die teilweise recht widersprüchlichen Auswirkungen der Vagotomie auf die Pankreassekretion nach Sekretinstimulierung könnten möglicherweise in Experimenten von MAGEE (111) eine Erklärung finden. Bei Verwendung von unreineren Sekretinproben kam es nämlich mitunter sogar zu einer erhöhten Pankreassekretion, während sich Vagotomie bei hochgereinigtem Sekretin stets depressiv auswirkte. Allerdings verminderte sich nicht die maximale Antwort auf Sekretin, sondern es wurde nur eine größere Menge für die Erreichung des Sekretionsmaximum benötigt (Abb. 13).

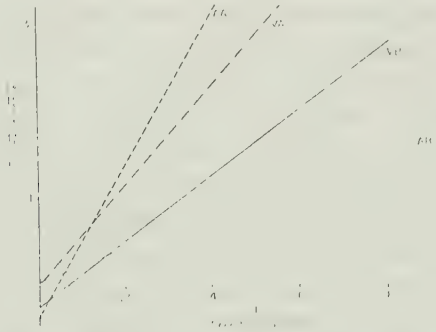


Abb. 13. Dosis-Antwortkurve für Vitrium-Sekretin vor und nach Vagotomie (VB und VA) und vor und nach Atropingabe (AB und AA).

Mit kleineren Sekretindosen fiel deshalb die herabgesetzte Sekretion mehr ins Gewicht. MAGEE nimmt an, daß auch TANKE und Hollander (158) ein nicht gereinigtes Sekretin verwendeten, als sie nach Vagotomie eine Erhöhung des Volumens und Bikarbonatgehalts erhielten. Die Basalsekretion konnte durch Vagotomie nicht signifikant verändert werden. THISTLETHWAITE (159) beschrieb ein schnelleres Abfallen der Volumen- und Enzymsekretion auf Sekretinstimulierung nach Vagotomie, die nach einiger Zeit allmählich wieder anstieg, doch schließlich 20 % unter dem Ausgangswert blieb. Beim Kaninchen verursachte Vagotomie keinerlei Veränderungen (19).

Einen interessanten Aspekt brachte DORCHESTER (43) in die Diskussion. An Ratten führte Vagotomie zur Reduktion der Sekretinaktivität im Dünndarm, während die Pankreozyminaktivität seltsamerweise zunahm. Eine mit grösserem Abstand immer schwächere Sekretion auf HCl, die bekanntlich durch Sekretin vermittelt wird, scheint dies zu bestätigen (139). Vielleicht ist damit auch die von ROUTLEY (142) manchmal beobachtete Volumenreduktion des Pankreassaftes 3 - 4 Wochen nach der Vagotomie zu erklären, zumal andererseits der Enzymgehalt angewachsen war.

Da eine totale abdominale Vagotomie doch oft mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden war, versuchte man, diese durch Aussparung bestimmter Äste zu lindern. LENNINGER, MAGEE und WHITE (104) untersuchten an 10 Hunden die Pankreassekretion nach selektiver und extragastraler Vagotomie. Bei jener wurden nur die Magenäste durchtrennt, während man bei dieser die rr. hepatici und den truncus coeliacus ausschaltete. Sie stellten dabei nach der selektiven Vagotomie einen Abfall des Volumens um 39 % und des Amylaseoutput um 40 % fest, nach der extragastralen um 60 % bzw. 69 %. Daraus folgerten sie, daß

einmal bei der selektiven Vagotomie nicht alle vagalen Pankreasnerven geschont wurden, zum anderen die extragastrale Vagotomie nicht alle vagalen Pankreasnerven zerstörte. Diese Annahme konnte von LÖWENECK in einer experimentellen Untersuchung der Pankreasinnervation bestätigt werden. Bei der selektiven Vagotomie werden auf jeden Fall die früher beschriebenen direkten Magen-Pankreasnerven unterbrochen, während dieselben nach Durchtrennung des truncus coeliacus und des pl. hepaticus noch intakt sind, ebenso die Endäste des ventralen Vagus.
GOVAERTS (61) bemühte sich um eine noch genauere Analyse, indem er jeweils nach gewissen Zeitabschnitten Proben des Pankreassafts abnahm und sich so ein zeitliches Bild über die Veränderungen nach Vagotomie machen konnte. Dazu experimentierte er mit 3 Gruppen von Hunden. Die erste diente zur Kontrolle. Die zweite wurde selektiv vagotomiert, die dritte abdominal. In Übereinstimmung mit LENNINGER (104) und BASTABLE (18) beeinflusste weder die selektive noch die abdominale Vagotomie die Basalsekretion in auffallendem Maße. Nach Nahrungsaufnahme stieg Volumen- und Enzymmenge bei Gruppe 1 und 2 in den ersten 30 Minuten in gleicher Höhe, in den nächsten 90 Minuten blieb Gruppe 2 deutlich unter Gruppe 1. Gruppe 3 wies von Anfang an bedeutend niedrigere Werte auf. Der Bikarbonatoutput änderte sich bei Gruppe 1 in der ersten halben Stunde nicht, stieg aber in der nächsten stark an. Bei Gruppe 2 und 3 wurde der Bikarbonatoutput nicht betroffen. Seine Resultate würden für zwei getrennte Phasen der Pankreassekretion in der Verdauungsperiode sprechen: die erste, rein nervale Phase ist nur bei der abdominalen Vagotomie gestört, da bei der selektiven die Pankreasversorgung größtenteils erhalten ist; die zweite, hormonale, die jetzt auch die Bikarbonatsekretion in Gang setzt, wird durch beide Vagotomie-

arten unterdrückt, da die Magensäuresekretion verhindert wird und somit eine Sekretinfreisetzung. Es ist allerdings sehr fragwürdig, ob man eine derart scharfe Trennung vornehmen kann, wenn auch eine gewisse zeitliche Zweiteilung nicht ganz abzustreiten ist. Daß eventuelle auftretende Diarrhoen nach Vagotomie auf Druckerhöhung in den Pankreasgängen zurückzuführen sind, widerlegte BASTABLE (18) in seinen Experimenten an Hunden, wo es nach Durchschneidung des Vagus sogar zu einer Druckerniedrigung kam. Obwohl verschiedene Formen der Vagotomie als Therapie der Ulcusbehandlung sehr zugenommen haben, sind doch in der Literatur nicht gerade zahlreiche Studien der Pankreassekretion des Menschen nach Vagotomie zu finden. Auch hier liegen, ebenso wie bei den Tierversuchen sehr verschiedene Ergebnisse vor. PFIFFER (127) fand 4 - 5 Jahre nach transthoracaler Vagotomie stark herabgesetzte Volumen- und Amylasewerte des Pankreassaftes sowohl auf Sekretinstimulierung, als auch während der Ruhesekretion. Bei dem bei SHINGLETON (149) 5-fach erhöhten Ruhevolumen der Duodenalsekretion dürfte es sich kaum um Pankreassaft gehandelt haben. Ein Vergleich von 7 vagotomierten mit 13 gesunden Patienten ergab nach Sekretin bei letzterer Gruppe eine 5-fache Volumen- und eine 7-fache Amylaseerhöhung, während sich bei den vagotomierten Patienten das Sekretionvolumen überhaupt nicht veränderte und der Enzymgehalt nur sehr gering anstieg. HOLMQUIST (87) untersuchte 5 Patienten mit Duodenalulcus, an denen man Pyloroplastik und Vagotomie vornahm, präoperativ und ca. 6 Wochen nach dem Eingriff. Der Unterschied zwischen den prä- und postoperativen Kurven läßt die Ansicht von THOMAS bestätigen, daß nach Vagotomie gewißermaßen die tonisierende Wirkung des Vagus verloren ginge und es zu einer weniger kontrollierten Pankreassekretion kommt. Dabei sinkt die Enzymdurchschnitt

konzentration aber nie unter eine für die Verdauung kritische Stufe. In keiner Weise betroffen fand DREILING und seine Mitarbeiter (45) an seinen bilateral vagotomierten Patienten Volumen, Bikarbonat- und Amylasegehalt des Pankreassaftes auf Sekretin - Stimulation. Durch zentrale Vagusreizung mittels Insulinhypoglykämie konnte er sich von der vollständigen Vagotomie überzeugen, da weder Magensaft- noch Pankreassekretion hervorgerufen wurde.

Wahrscheinlich sind ähnliche Gründe wie bei den Tierversuchen für die so oft so verschiedenen Ergebnisse heranzuziehen. Auch hier können kleine Unterschiede in den Reinheitsgraden der verwendeten Stimuli zu beträchtlichen Resultatsverfälschungen führen.
Abschließend läßt sich sagen, daß sich zumindest die selektive Vagotomie nicht signifikant störend auf die Verdauung auszuwirken scheint. Auch kommt es hier nur zu sehr geringen Veränderungen in der Durchblutung der Oberbauchorgane, die sonst meist nach Vagotomie auftreten.

7) Zusammenwirken zwischen nervöser und hormoneller Pankreassekretion

Schon lange ist man von der zur Zeit MELLANBY's vertretenen Theorie abgekommen, die Pankreassekretion in eine rein nervale, den Enzymgehalt des Safts bestimmende und eine rein das Volumen regelnde hormonale Phase zu unterteilen. Die Entdeckung des Pankreozymin von HARPER und RAPER 1943 (77) und viele darauffolgende Experimente ließen immer mehr die Überzeugung aufkommen, daß es sich bei der Pankreassekretion gewissermaßen um eine Integration des nervalen und hormonalen Mechanismus handeln müsse.

a) Literaturrückblick

Soweit noch nicht in den entsprechenden Kapiteln erwähnt,

wird hier die Literatur zusammengefasst, die sich mit den Auswirkungen von Vagusstimulierung, Parasympathikomimetika und Parasympathikolytika in Verbindung mit Sekretin und Pankreozymin auf die Pankreassekretion befasst.

α) Auswirkungen der Vagusstimulierung auf die durch Sekretin und Pankreozymin hervorgerufene Pankreassekretion.

Leider sind in diesem Zusammenhang alle in der Literatur beschriebenen Experimente an narkotisierten Tieren vorgenommen worden. Eine Beeinflussung der Versuchsergebnisse durch Anaesthesie ist damit nicht auszuschliessen.
An anaesthesierten Hunden bemerkte THOMAS (162) eine potenzierende Wirkung einer Vagusstimulierung auf das durch Sekretin hervorgerufene Sekretionsvolumen. CRITTENDEN und IVY (39) und EISLER und ÄGREN (48) konnten diese Ergebnisse in ihren Versuchen nicht bestätigen. Experimente an Katzen sind nur selten in der Literatur zu finden, da hier Vagusreizung nur sehr geringen Volumenfluß bewirkt. Einen potenzierenden Effekt konnten HARPER und VASS (78) bei keiner der 31 Versuchsreihen finden. KOROVITSKI (96) berichtete sogar über eine Hemmung der Sekretion auf Sekretinextrakte nach Vagusreizung, eine Erscheinung, die er durch eine Gangkonstriktion erklärte. BROWN und seine Mitarbeiter (29,30) erzielten ganz andere Ergebnisse. Während Vagusreizung bei anaestehsierten fastenden Katzen kaum oder höchstens einen Tropfen Sekretin zur Folge hatte, konnte er unter kontinuierlicher Sekretininjektion vor allem mit einer Reizung des dorsalen Vagus eine nicht unbeträchtliche Volumen- und Enzymerhöhung erzielen. Die Fehlversuche HARPERS (78) führte er darauf zurück, daß er sich nicht einer ständigen Sekretininfusion bedient hatte, sondern nur einzelne Sekretininjektionen verabreichte.

Sowohl HICKSON (86) als auch MAGEE (113), die, wie früher berichtet, bei anaesthesierten Schweinen einen reichlichen Volumenfluß auf Vagusreizung erhielten, konnten mit Sekretin eine auffallende Potenzierung beobachten. An anästhesierten Ratten veränderte sich die Pankreassekretion nicht bedeutend, wenn auch manchmal eine kleine Steigerung oder Hemmung eintrat.
Im einzigen Versuch an Hunden im Wachzustand verglich PRESHAW (133) die Pankreassekretion nach Scheinfütterung und nach Sekretin allein mit der nach Scheinfütterung plus Sekretin. Dabei konnte er keine wesentliche Potenzierung feststellen.
Inwieweit Vagusreizung kombiniert mit Sekretinstimulierung potenzierend auf den Enzymgehalt des Safts wirkt, ist schwer festzustellen. Wahrscheinlich geht die Enzymerhöhung nur parallel mit dem Volumenanstieg, da Sekretin allein den Enzymgehalt kaum beeinflusst. Berichte über Experimente, die sich mit einem Zusammenwirken von Vagus und Pankreozymin befassen, sind in der Literatur nicht zu finden.

β) Wirkung von Parasympathikomimetika kombiniert mit Sekretin und Pankreozymin.

Bekanntlich sind Parasympathikomimetika effektive Stimulatoren für die Enzymsekretion (34). Wie steht es nun mit ihrer Wirkung auf das Saftvolumen?
Wie bereits früher berichtet, fanden LIN und IVY (108) mit sehr kleinen Dosen von Sekretin einen potenzierenden den Effekt von Urecholin, der bei grösseren Dosen verloren ging. Ähnliche Ergebnisse beobachteten MAGEE (114) mit Methacholin. Über die negativen Resultate EISLER und AGREN's wurde an obiger Stelle berichtet. Auch PRESHAW

(135) erreichte bei Verwendung sehr kleiner Dosen von Urecholin keinerlei potenzierende Wirkung nach Sekretin. Ähnlich wie bei der vagalen Stimulierung ist wahrscheinlich auch hier eine ständige, intravenöse Infusion notwendig. KALSER und GROSSMAN (94) konnten auf diese Weise eine beachtliche, mehrere Stunden andauernde Volumen- und Enzymerhöhung erreichen. Nicht klar ist dabei, ob die Erhöhung des Enzym-output parallel mit dem Volumenanstieg einhergeht. Vielleicht haben wir es hier mit einer Erscheinung am Pankreas zu tun, die am Magen als fest gesichert gilt. Dort rufen abgestufte Dosen von Histamin gegen eine ständige Infusion eines cholinergen Medikamentes als Hintergrund neben einer gesteigerten Säureproduktion auch erhöhte Pepsinsekretion hervor (68). Eventuell hängt der Einfluss des Sekretins auf die Enzymmenge vom jeweiligen Tonus eines cholinergen Mechanismus ab, der während eines Mahls durch Reflexe gesteigert wird und in der Verdauungspause wieder nachlässt.

Über den Effekt von Pankreozymin in Verbindung mit cholinergen Medikamenten sind nur wenige Literaturstellen zu finden. PRESHAW (135) und LIN und GROSSMAN (107) erzielten mit Urecholin bzw. Methacholin lediglich einen additiven Effekt. Während sie aber nur einzelne Dosen der Stimuli schnell injizierten, bedienten sich NAKAMURA und seine Mitarbeiter (120) bei ihren Experimenten an 16 nicht anaesthesierten Hunden mit Pankreasfisteln ständiger Infusionen. Verwendeten sie niedrige Dosen von Methacholin (bis 2 γ/min), konnten sie bei ständiger Pankreozymininfusion einen leichten Anstieg der Amylase-, Lipase- und Gesamtproteinwerte erreichen; zu den selben Ergebnissen kamen sie mit variierenden Dosen von Pankreozymin (bis 1 E) unter konstanter Methacholininfusion. Steigerten sie aber die Methacholin-, bzw. Pankreozymindosen auf

8 g/min bzw. 4 E stellten sie einen signifikanten Abfall aller Werte mit Ausnahme des Saftvoumens fest. Ob die Erhöhung der Enzymwerte in den ersten beiden Versuchen mehr als einen nur additiven Charakter hatte, konnten sie in keinem der Fälle mit Sicherheit bestimmen. Die Tatsache, daß sich höhere Dosen der verwendeten Medikamente hemmend auswirkten, führten sie eventuell auf einen gemeinsamen Rezeptor für Methacholin und Pankreozymin zurück. Dagegen spricht allerdings, daß Atropin den Enzymanstieg auf eine alleinige Methacholingabe zwar erheblich senken kann, auf Pankreozymin aber keinerlei Einfluß ausübt (120). NAKAMURA führt dies auf die mehr ganglionär als muscarinartige Wirkung von Methacholin zurück, das ausserdem eine abnorme Atropinsensitivität besitzt.

γ) Einfluß der Vagotomie auf Sekretin und Pankreozymin.

Über die Auswirkungen der Vagotomie auf sekretinstimulierten Pankreassaft wurde im Kapitel Vagotomie bereits ausführlich berichtet. Hier sei nur noch erwähnt, daß Vagotomie an anaesthesierten Katzen die Wirkung von Pankreozymin in keiner Weise beeinträchtigte (77).

δ) Wirkung von Parasympathikolytika kombiniert mit Sekretin und Pankreozymin.

Ein eindrucksvolles Beispiel der Verfälschung der Ergebnisse durch Anaesthesie bieten die Versuche mit Atropin bei "secretin background". Während an anaesthesierten Tieren die Sekretionsrate des Pankreas auf Sekretin durch Atropingabe in keiner Weise herabgesetzt wurde (1,7,21,115), bietet sich ohne Anaesthesie ein ganz anderes Bild. Die positiven Versuche an Hunden von MAGEE (111) und THOMAS (163, 164) wurden bereits beschrieben. BROWN (29,30) reduzierte mit Atropin die Sekretionsrate, konnte sie aber im Gegen-

satz zum Enzym-output nicht sehr entscheidend herabdrücke. DREILING und JANOWITZ (46) berichteten beim Menschen sogar von einer 25 - 70 %-igen Volumen- und 53 - 70 %-igen Enzymabnahme einer durch Sekretin hervorgerufenen Pankreassekretion nach Atropin. Ähnliches ist bei BACHRACH (13) zu finden. Eigenartigerweise wird die Wirkung von HCl durch Parasympathikolytika stärker vermindert als die von Sekretin (148), obwohl Sekretin der Mittler der Pankreassekretion auf Säure ist. ANNIS und HALLENBECK (3) bei ihren Fistelhunden und FARELL und IVY (50), die mit einem subkutanen Pankreasschwanztransplantat arbeiteten, erhielten zwar keinerlei Volumenverminderung, wenn sie nach Säuregaben Atropin injizierten, sind mit ihren Ergebnissen jedoch in der Minderzahl. In vielen weiteren Experimenten hatte Atropingabe nach Sekretin neben dem stets markanten Abfall im Enzymgehalt auch eine mehr oder minder große Volumenverkleinerung zur Folge (7,8.9,91, 162).

Versuche, mit Atropin die Enzymsekretion auf Pankreozymin herabzusetzen, schlugen fehl (76, 77). Allerdings handelte es sich hier um anaesthesierte Tiere und, wie oben beschrieben, fielen in diesem Falle auch bei Sekretingaben die Versuche negativ aus. Nur WANG und GROSSMAN (168, 169) experimentierten mit Hunden, die bei Bewußtsein waren. Die Sekretion eines subkutan verpflanzten Pankreastransplantates auf eine Peptonlösung, die hauptsächlich durch Pankreozymin vermittelt wird, änderte sich nicht nach Atropingabe. Die Pankreozyminwirkung scheint sich also nicht durch Atropin beeinflussen zu lassen. Infundiert man allerdings Fistelhunden mit intakter Pankreasinnervation - das Pankreas bleibt somit an Ort und Stelle - eine Peptonlösung in den Dünndarm, so löst eine Atropingabe eine empfindliche Verminderung der Enzymsekretion aus (163, 164). Diese beiden Resultate müssen sich aber nicht unbe-

dingt widersprechen. Möglicherweise übernimmt beim intakten Pankreas ein lokaler cholinerger Mechanismus die Hauptfunktion, die Restsekretion nach Atropin würde durch Pankreozymin aufrechterhalten werden, während beim Transplantat Pankreozymin den alleinigen Mittler darstellt. Entspräche die Menge der Sekretion des Transplantats derjenigen des Fistelhundes nach Atropin, fände diese Hypothese eine Bestätigung.
Mit Sicherheit gibt es also einen gewissen potenzierenden Effekt zwischen dem Vagus oder irgendeinem anderen cholinergen Mechanismus und Sekretin auf die Volumensekretion des Pankreas. Für das Zusammenwirken von Pankreozymin und einem nervalen Mechanismus gibt es bisher keinerlei Beweise.

b) Mechanismus des Zusammenwirkens.

Daß es ein Zusammenwirken zwischen nervöser und hormonaler Pankreassekretion gibt, scheint auf Grund der beschriebenen Experimente ziemlich eindeutig zu sein. Weitgehend ungeklärt ist aber de Mechanismus dieses Zusammenwirkens. Da in den meisten Versuchen ein Übertritt von Magensäure in das Duodenum durch Pylorusligatur oder Magenfistel verhindert wurde, ist eine Beeinflussung der Sekretionshormone Sekretin und Pankreozymin durch vagal freigesetzte Magensäure auszuschließen. Möglich wäre eine cholinerge Freisetzung der Hormone aus der Duodenalschleimhaut oder eine Sensibilisierung der Pankreasdrüse selbst, durch die der Vagus die Wirksamkeit der Hormone steuern kann.

α) Cholinerge Freisetzung der Hormone.

Es gilt als gesichert, daß die Freisetzung von Gastrin unter vagaler Kontrolle steht (66). Daß Gastrin außerdem die Pan-

kreassekretion anregt, wurde bereits erwähnt. Könnte nun ein ähnlicher Mechanismus für die Freisetzung von Sekretin und Pankreozymin existieren? Frühere Experimente zeigen, daß der Vagus zu seiner Aktion allerdings nicht unbedingt der Anwesenheit der beiden Hormone bedarf. CRITTENDEN und IVY (39) erreichten trotz Exstirpation des gesamten Dünndarms eine Pankreassekretion nach Scheinfütterung. Allerdings beweist dieser Versuch nicht eine völlige Unabhängigkeit der Sekretionshormone von cholinergen Einflüssen. Auch am Magen wird die Sekretion nicht nur indirekt durch vagale Freisetzung von Gastrin vermittelt, sondern darüber hinaus durch direkte vagale Einwirkung auf die Fundusdrüse. Große Meinungsverschiedenheiten herrschen allerdings darüber, ob es sich bei der cholinergen Freisetzung um einen lokalen Mechanismus handelt, der vom Vagus nur modifziert wird oder ob der Vagus selbst die eigentliche Rolle spielt. Erstere Ansicht verfocht vor allem THOMAS (161,163). Die vorübergehend auftretenden Veränderungen der Sekretion nach Vagotomie führte er auf den Verlust des Vagustonus zurück, der das Sekretionsgleichgewicht aus der Ruhe bringt. Außerdem nahm er, wie HARPER (73), lokale Reflexbahnen zwischen Darmganglien und Pankreasganglien an, wobei er aber die Möglichkeit langer vago-vagaler Reflexe, für die HARPER, KIDD und SCRATCHERD(75) eintraten, nicht von sich wies. Am augenscheinlichsten scheint der Effekt von Atropin auf die Pankreassekretion für ein nervales und hormonales Zusammenwirken zu sprechen. Allerdings ist es hier von Bedeutung, ob mit einem intakten oder transplantierten Pankreas experimentiert wird, wie WANG und GROSSMAN gezeigt haben. Auffallend ist weiterhin, daß der hemmende Effekt des Atropins vielmehr in Erscheinung tritt, wenn Nahrungsbestandteile als Stimulanten in isolierte Jejunumtaschen verabreicht werden als nach einer Infun-

dierung in den intakten Darm (164). Hier stieg das Volumen der Pankreassekretion, hervorgerufen auf eine Peptonlösung, nach Atropingabe sogar an, während Atropininjektion in eine isolierte Jejunumtasche starken Abfall der Sekretion zur Folge hatte.
BROWN und seine Mitarbeiter (29,30) hielten eine Durchblutungssteigerung nach Vagusreizung für den potenzierenden Faktor, da so mehr Sekretin an die Drüsen herangebracht werden konnte. TANKEL und HOLLANDER (157) zeigten aber schon früher, daß der Vagus ohne Einfluß auf die Pankreasdurchblutung ist.
Wenn bei der Freisetzung von Sekretin und Pankreozymin ein nervaler Mechanismus mit im Spiel ist, müsste er durch Lokalanaesthesie auszuschalten sein. Die Freisetzung von Gastrin aus dem Pylorusgebiet kann durch Lokalanaesthesie gehemmt werden (66). SLAYBACK (150, 151) bestimmte den Pankreassaft nach Volumen- und Enzymgehalt zuerst nach Einführen einer HCl-Lösung in eine isolierte Darmtasche. Nach Anwendung des Lokalanaesthetikums Oxethazain wurde erneut HCl infundiert. Das Volumen verringerte sich um 86 %, der Enzymgehalt gar um 93 %. Auch die Sekretion auf Bactoprotone wurde durch Oxethazain stark gehemmt. (Volumen 75 %, Amylase-output 91 %).
THOMAS und SWENA (166) verwendeten ebenfalls eine Oxethazainlösung, die zuerst die Pankreassekretion erhöhte, Gaben von HCl, Seifen oder Peptone aber blieben danach erfolglos. Ähnliche Resultate erhielten SHAPIRO und WOODWARD (146) und MAGEE und FRAGOLA (111) mit verschiedenen anderen Lokalanaesthetika. Da die Darmschleimhaut sehr empfindlich ist, könnte der Effekt des Oxethazain auch auf eine Beschädigung der Darmmukosa zurückzuführen sein, die wiederum unspezifisch die Freisetzung der Hormone verhindert. Da aber eine Acetylcholingabe auch nach Anwendung eines Lokalanaesthetikums seine Wirkung behielt, ist dies ziem-

lich unwahrscheinlich.
Diese Ergebnisse würden für einen lokalen nervalen Mechanismus bei der Freisetzung von Sekretin und auch Pankreozymin, wofür sonst wenige Anzeichen vorhanden sind, sprechen. Wahrscheinlich wird eine Rezeptorzelle, die den afferenten neuralen Bogen darstellt, durch ph-Änderung oder Proteinverdauungsprodukte stimuliert und gibt neurale Impulse an die Zellen weiter, die für die Produktion der Pankreashormone verantwortlich sind.

β) Sensibilisierung der Drüse auf Sekretin und Pankreozymin durch Vaguswirkung

Noch ein anderer Ort des Zusammenwirkens zwischen Vagus und den Sekretionshormonen wird diskutiert. MAGEE, FRAGOLA und WHITE (111) sind der Meinung, daß der Vagus die Pankreasdrüse zumindest auf Sekretin sensibilisiert und auf diese Weise die Wirksamkeit des Hormons erhöht. Damit sei auch zu erklären, warum Parasympathikomimetika nur in kleineren Dosen die Sekretinwirkung potenzieren. Für diese Hypothese gibt es allerdings keinerlei Beweise und so muß vorerst der Hauptort eines neuro-humoralen Zusammenwirkens in der Darmschleimhaut gesucht werden.

δ) Bedeutung des Vagus für die Regulation der Verdauung unter besonderer Berücksichtigung des gastropankreatischen Reflexes.

Da nach Vagotomie immer wieder ein Auftreten von Diarrhoen beobachtet wurde, stellte sich die Frage, ob der Vagus für die Regulation der Verdauung von entscheidender Bedeutung sei. Zumindest die ersten beiden Phasen der Pankreassekretion, die cephalische und gastrische Phase, bedürfen einer intakten Innervierung. Inwieweit dies wohl auch für die wichtigste dritte, die intestinale Phase zu-

trifft, ist, wie wir gesehen haben, noch nicht ganz geklärt. HOLMQUIST und COLLEEN (87) untersuchten 5 Patienten mit Duodenalulcus vor einer Operation mit Vagotomie und Pyloroplastik und ungefähr 6 Wochen danach. Bestimmt wurden der Säuregehalt des Magens, das ph und der Trypsinoutput nach Gabe eines Testmahls von 375 ml, bestehend aus 6 % Fett, 5 % Proteinen und 15 % Kohlenhydrate. Der Duodenalinhalt wurde für zwei Stunden in Abständen von 10 Minuten in der ersten und von 30 Minuten in der zweiten gesammelt. Die Ergebnisse sind in den nebenstehenden Kurven zusammengefasst (Abb. 14 - 18).

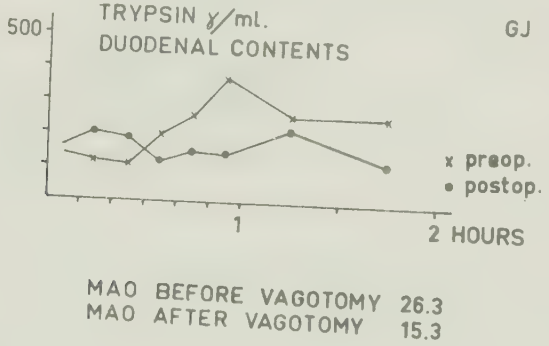


Abb. 14

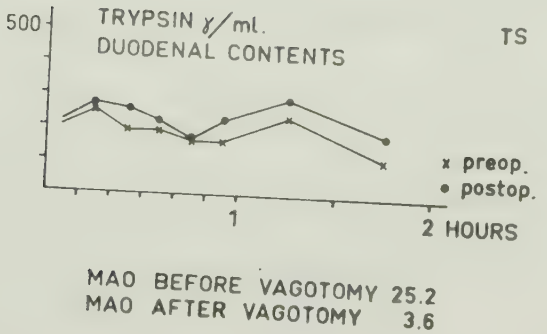
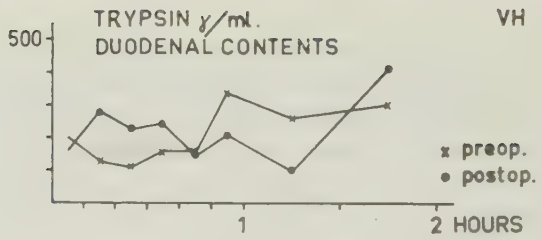
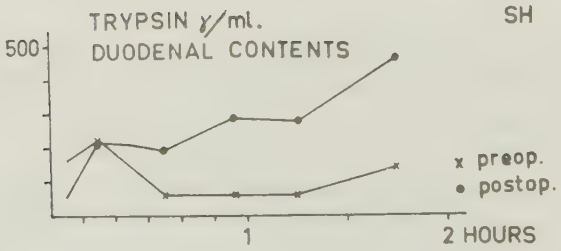


Abb. 15



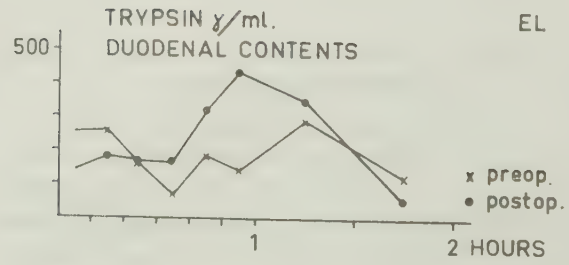
MAO BEFORE VAGOTOMY 29.75
MAO AFTER VAGOTOMY 9.3

Abb. 16



MAO BEFORE VAGOTOMY 42.9
MAO AFTER VAGOTOMY 21.6

Abb. 17



MAO BEFORE VAGOTOMY 29.8
MAO AFTER VAGOTOMY 9.3

Der Unterschied zwischen prä- und postoperativen Kurven läßt die Meinung von THOMAS bestätigen, daß der Tonus der Pankreasregulation durch Vagotomie gestört ist und es so zu einer weniger kontrollierten Pankreassekretion kommt. Die Enzymdurchschnittskonzentration sinkt aber nicht unter eine kritische Stufe (Abb. 19), sodaß eine ausreichende Verdauung nach Vagotomie gewährleistet ist.

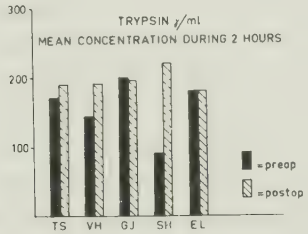


Abb. 19

Die auftretenden Diarrhoen sind nicht auf eine Beeinträchtigung der Pankreassaftsekretion zurückzuführen. Daß sie auch nicht in einer eventuellen Druckerhöhung in den Pankreasgängen begründet sind, konnte schon früher BASTABLE (18) nachweisen. Der Vagus scheint also bei der Verdauung nur die Rolle eines Hilfsmechanismus zu spielen, während das Hauptgewicht auf Seiten der Hormone Sekretin und Pankreozymin liegt.
Da er wahrscheinlich vor allem während der Verdauung in Erscheinung tritt, soll hier noch einmal genauer auf den sog. gastropankreatischen Reflex eingegangen werden, der für die zweite Phase der Pankreassekretion verantwortlich ist. WHITE, LUND und MAGEE (173) erreichten durch eine Luftfüllung des Magenfundus von Hunden einen Volumenanstieg

von 147 % und von Proteinen um 98,7 %. Auch bei ständiger Sekretion durch eine kontinuierliche Sekretininfusion kam er zu ähnlichen Ergebnissen. In einer späteren Arbeit (172) zeigten sie, daß Vagotomie und Splanchnicectomie den gastropankreatischen Reflex auslöschten, ebenso eine Atropingabe. An zwei Hunden kehrte er zwar nach einigen Tagen wieder zurück, doch konnte bei der Autopsie dieser Tiere eine inkomplette Teilung der Splanchnicusfasern aufgezeigt werden (174). Auf den subkutan transplantierten Pankreas hatte eine Fundusdehnung keinerlei Wirkung. Ebenso blieb die Dehnung einer denervierten Magentasche erfolglos. WHITE und seine Mitarbeiter nahmen deshalb mit Sicherheit einen nervalen Reflexweg als Mittler zwischen Fundusdehnung und Pankreassekretion an. Auch ihre Versuchsreihen an zwei Patienten (171) bestätigten ihre Auffassung. Interessante Ergebnisse werden von BLAIR und seinen Mitarbeitern (23,24) beschrieben. Sie unterbunden die Verbindung von Magenfundus und Pylorus bei Katzen und reizten beide Teile separat mit mechanischen und chemischen Stimuli. Während bei intakter Innervierung eine Dehnung von beiden Teilen eine starke Pankreassekretion auslöste, konnte transthorakale Vagotomie lediglich die Wirkung der Fundusdehnung aufheben. Ähnlich verhielt es sich mit den chemischen Stimuli. Atropinisation zerstörte die Wirkung von Fundus und Pylorus. Auf Grund seiner Beobachtungen vertrat BLAIR die Ansicht, daß die durch den Pylorusteil ausgelöste Pankreassekretion hormonal verlaufe, während für den Fundusteil nervöse Bahnen, eventuell vagovagale Reflexe zuständig seien. Die Freisetzung der Hormone aus der Pylorusregion müsse cholinerg verlaufen, da Atropin eine depressive Wirkung hat. Tatsächlich erhöhte eine Injektion von Antralextrakten den Amylase-output und beim bereits sezernierenden Pankreas auch die Flußrate,

während Extrakte aus dem Fundusbereich wirkungslos blieben. Die selben Beobachtungen machte PRESHAW (137), der speziell Gastrin als Antrumextrakt verwendete und mit wachsender Dosis einen kontinuierlichen Proteinanstieg hervorrief, der durch Azidifikation sofort gestoppt wurde. Da Azidifikation die Freisetzung von Gastrin verhindert, im Darm aber keine Wirkung auf Pankreozymin hat, nahm PRESHAW mit Sicherheit an, daß es sich bei der durch Pylorusdehnung ausgelösten Pankreassekretion um Gastrin handeln müsse und nicht um einen pankreozyminähnlichen Stoff (134). Die pankreozyminähnliche Wirkung von Gastrin ist oftmals beschrieben worden (23,66,73). PESSARO und GROSSMAN (122) erhärteten durch ihre Experimente die vorhergehenden Resultate. Auch bei Pankreastransplantaten stimulierte Reizung der Pylorusregion die Pankreassekretion. Die oft vertretene Meinung, die durch Magendehnung hervorgerufene Salzsäure sei der Mittler des gastropankreatischen Reflexes, konnte von MAGEE, FRAGOLA und WHITE (112) widerlegt werden, die durch Dehnung mit alkalischen Lösungen den ph nie unter 6,0 sinken ließen und dennoch den Reflex auslösten. Eine ganze Reihe früherer Forscher konnte den gastropankreatischen Reflex nicht auslösen, doch ist die Ursache meist in experimentellen Fehlern zu suchen (74). PAVLOV (125) benützte lediglich HCl als intragastrisches Stimulans, das allein auch bei BLAIR's Versuchen ohne Wirkung blieb. Bei IVY (90) und bei HUDOCK und LAWRENCE (89) sind die Mißerfolge vielleicht dadurch zu erklären, daß sie sich keiner "background stimulation" mit Sekretin bedienten. HARPER und VASS (78) experimentierten mit Casein und Stärkelösungen als Stimulantien, die im Antrum wahrscheinlich ineffektiv sind. WHITE und HAYAMA (172) die auf Pylorusdehnung keine Antwort bekamen, ließen die sympathische Innervation der Pylorustasche intakt. Möglicherweise bewirkten sie damit eine reflexartige Hemmung des Pankreas.

12. Babkin, P.P., and Savich, W.W.: Zur Frage über den Gehalt an festen Bestandteilen in dem auf verschiedene Sekretionserreger erhaltenen pankreatischen Saft. Z. Physiol. Chem. 56: 321 - 42, 1908.

13. Bachrach, W.P.: Anticholinergic drugs. Amer. J. Digest. Diseases 3: 743 - 99, 1958.

14. Bainbridge, F.A., and Dale, H.H.: The contractile mechanism of the gallbladder and its extrinsic nervous control. J. Physiol. 33: 138, 1905 - 1906.

15. Barnett, W.C.: Dissolution of human gallstone in the dog's gallbladder after varous degrees of vagotomy. Surgery 60: 840-3, 1966.

16. Baron, J.H., Perrier, C.W., Janowitz, H.D., and Dreiling, D.A.: Maximum alkaline (bicarbonate) output of the dog pancreas. Amer. J. Physiol. 204: 251 - 6, 1963.

17. Barth, L.: Moderne Narkose; Theorie und Praxis der Routineverfahren. Jena: Fischer 1962.

18. Bastable, J.R.: Vagotomy and pancreatic function. Brit. J. Surg. 52: 459 - 64, 1965.

19. Baxter, S.G.: Nervous control of pancreatic secretion in the rabbit. Amer. J. Physiol. 96: 349 - 55, 1931.

20. Baxter, S.G.: Blood sugar concentration on pancreatic secretion in the rabbit. Quart. J. Exptl. Physiol. 21: 355 - 63, 1932.

21. Bayliss, W.M., and Starling, E.H.: The mechanism of pancreatic secretion. J. Physiol. 28: 325 - 53, 1902.

22. Bennett, A.L., and Still, E.U.: A study of the relation of pancreatic duct pressure to the rate of blood flow through the pancreas. Amer. J.

Physiol. 106:454 - 9, 1933.

3. Blair, E.L., Brown, J.C., Harper, A.A., and Scratcherd, T.: A gastric phase of pancreatic secretion. J. Physiol. 184: 812 - 24, 1966.

4. Blair, E.L., Harper, A.A., Lake, H.J., and Scratcherd, T.: A gastric phase of pancreatic secretion in cats. J. Physiol. 157: 17 - 18p, 1961.

5. Boyden, E.A., and Buskirk, V.: Rate of emptying of biliary tract following section of vagi and all extrinsic nerves. Prov. Soc. Exptl. Biol. Med. 53: 174 - 5, 1943.

6. Brauer, R.W.: Mechanism of bile secretion. Gastroenterology 34: 1021, 1958.

7. Braus H., und Elze, C.: Anatomie des Menschen. Bd. II, 3. Aufl., Berlin - Göttingen - Heidelberg 1956.

8. Brooks, F.P., and Manfredo, H.: The control of pancreatic secretion and its clinical significance. Amer. J. Gastroenterol. 42: 42 - 6, 1964.

9. Brown, J.C.: Potentiation of secretin stimulation of the pancreas. J. Physiol. 190: 519 - 30, 1967.

10. Brown, J.C., Harper, A.A., and Scratcherd T.: The effect of the vagus on the rate of flow of secretin-stimulated pancreatic juice in the cat. J. Physiol. 166: 31, 1963.

11. Bylina, A.: Normale Pankreassekretion als Synthese von nervalem und humoralen Einfluß. Archiv. Ges. Physiol. 142: 531 - 66, 1911.

12. Clara, M.: Das Nervensystem des Menschen. Johann Ambrosius Barth Verlag, Leipzig, 1959.

13. Collazo, J.A., and Dobreff, M.: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Insulins auf die Äussere Sekretion der Verdauungsdrüsen. III. Die Beeinflussung der Äusseren Sekretion des Pankreas. Biochem. Z. 165: 352 - 7, 1925.

34. Comfort, M.W., and Osterberg, A.E.: Pancreatic secretion in man after stimulation with secretin and acetylbetamethylcholine chloride (mecholyl). Arch. Int. Med. 66:688 - 706, 1940.

35. Comline, R.S., Hickson, J.C.D., and Message, M.A.: Nervous tissue in the pancreas of different species. J. Physiol. 170: 47 - 48p, 1964.

36. Crider, J.O., and Thomas, J.E.: The effect of bile in the intestine on the secretion of pancreatic juice. Amer. J. Physiol. 138: 548, 1942.

37. Crider, J.O., and Thomas, J.E.: Secretion of pancreatic juice after cutting the extrinsic nerves. Amer. J. Physiol. 141: 730 - 37, 1944.

38. Crittenden, P.J.: Effects of anesthetics on the response of the submaxillary and pancreatic glands to prostigmin and physostigmin. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 41: 367 - 70, 1939.

39. Crittenden, P.J., and Ivy, A.C.: The nervous control of pancreatic secretion in the dog. Amer. J. Physiol. 119: 724 - 33, 1937.

40. Deux. A., and Thurn, P.: On the evacuation mechanism of the gallbladder. Fortschr. Roentgenstr. 92: 630 - 44, 1960.

41. De Zilwa, L.A.E.: On the composition of pancreatic juice. J. Physiol. 31: 230 - 33, 1904.

42. Diksteins, S., and Birnbaum, D.: The mechanism of external pancreatic secretion. Experientia 16:365 - 7, 1960.

43. Dorchester, J.E.C.: Effect of vagotomy on secretin and pancreozymin activity in intestine of albino rats. Amer. J. Physiol. 196: 847 - 9, 1959.

44. Dragstedt, J.: Effects of total pancreatectomy on gastric secretion. Surg. Forum 7: 380 - 82, 1956.

45. Dreiling, D.A. Dückermann. L.J., and Hollander, F.:

The effect of complete vagisection and vagal stimulation on pancreatic secretion in man. Gastroenterology 20: 578 - 86, 1952.

46. Dreiling, D.A., and Janowitz, H.D.: Effect of some anticholinergic drugs on basal and secretin stimulated pancreatic secretion in man. Fed. Proc. 19: 189, 1960.

47. Eiger, M.: Der sekretorische Einfluß der n. vagi auf die Gallenabsonderung. Zeitschr. Biol. 66: 229, 1915 - 1916.

48. Eisler, B., and Ågren, G.: Beitrag zur Kenntnis der Pilocarpinwirkung auf den Pankreas. Klin. Wochenschr. 15: 1686, 1936.

49. Elliott, R.L.: An ultrastructurale study on the small intestine after total vagotomy. Surg. Gynec. Obstet. 124: 1037 - 42, 1967.

50. Farell, J.I., and Ivy, A.C.: Contributions to the physiology of the pancreas. II. The proof of a humoral mechanism for external pancreatic secretion. Amer. J. Physiol. 78: 325 - 38, 1926.

51. Forell, M.M., and Stahlheber, H.: Über die Wirkung von Sekretin und Pankreozymin auf die exkretorische Funktion des Pankreas und ihre diagnostischen Möglichkeiten. Klin. Wochenschr. 42: 675 - 9, 1964.

52. Forell, M.M., Stahlheber, H., and Scholz, F.: Galle als Stimulant der Enzymsekretion des Pankreas. Deutsche Med. Wochenschr. 90: 1128 - 32, 1965.

53. Forell, M.M., and Stahlheber, H.: Gallefluß und Pankreassekretion. Klin. Wschr. 20: 1184 - 89, 1966.

54. Francois-Franck, C.A., and Hallion, L.: Recherches sur l'innervation vaso-motorice du pancréas. Compt. Rend. Soc. Biol. 3: 561 - 63, 1896.

55. Frisk, A.R., and Welin, F.: The external pancreatic secretion and the discharge of bile during hypoglycemia following intravenous administration of insulin. Acta Med. Scand. 91: 170 - 82, 1937.

56. Gillespie, I.E., and Grossman, M.I.: Potentiation between Urecholine and histamine in stimulation of Heidenhain pouches. Gut 5: 71 - 6, 1964.

57. Gilsdorf, R.B.: Hypothalamic influence on pancreatic flow and secretion. Surg. Forum 16: 371 - 3, 1965.

58. Gilsdorf, R.B.: Central nervous system influence on pancreatic secretion. Surgery 62: 581 - 8, 1967.

59. Gilsdorf, R.B., Long, D., Moberg, A., and Leonhard, A. S.: Central nervous system influences on experimentally induced pancreatitis. J. Amer. Med. Ass. 192: 394 - 97, 1965.

60. Goodman, L.S., and Gilman, A.: The pharmacological basis of therapeutics. (third ed.) The Macmillan Company New York, 1965.

61 Govaerts, J.P.: Role of vagal innervation on pancreatic secretion. Surgery 63: 942 - 7, 1968.

62. Gratzl, K., und Martin, U.: Gedanken über das Lebensnervensystem. Medizin heute 5: 447, 1956.

63. Greengard, H., Grossman, M.J., and Ivy, A.C.: The enzymin content of pancreatic secretion following various stimulants. Amer. J. Physiol. 141: 509 - 12, 1946.

64. Greenlee, H.B., Lough, E.H., Guerrero, J.D., Nelson, T.S., Elbedri, A.L., and Dragstedt, L.R.: Inhibitory effect of pancreatic secretin on gastric secretion. Amer. J. Physiol. 190: 396 - 402, 1957.

65. Greenlee, H.B., Nelson, T.S., and Dragstedt, L.R. Studies on relation of pancreas to gastric se-

cretion. Surg. Forum 10: 161, 1960.

66. Gregory, R.A., and Tracy, H.: The constitution and properties of two gastrins extracted from hog antral mucosa. Gut 5: 103 - 14, 1964.

67. Grossman, M.J.: The effect of secretin on bile formation in man. Gastroenterology 12: 133, 1949.

68. Grossman, M.J.: Nervous and hormonal regulation of pancreatic secretion. In: Ciba Foundation Symposium on the exocrine Pancreas. Normal and abnormal Functions, edited by A.V.S. de Reuck and M.P. Cameron. London: Churchill, 1962.

69. Guelzow, M., Trettin, H.J., and Diwok, K: Effect of adrenalectomy on excretory pancreatic function. Experimental research. Z.Ges. Exptl. Med. 134: 95 - 108, 1960.

70. Hadziselimovic, H.: Contribution to information on the innervation of the duodenum and the head of pancreas. Z.Anat. Entwicklungsgesch. 124: 119 - 25, 1964.

71. Hagen, E.: Über die Innervation der exkretorischen Drüse und der Langerhansschen Inseln des Pankreas beim Hund. Z. Zellf. 43: 486 - 500, 1956.

72. Hansky, J.O., Tiscornia, M., Dreiling, D.A., and Janowitz, H.D.: Maximal secretory capacity of the canine pancreas in response to secretin and pancreozymin. Amer. J. Physiol. 206: 351 - 56, 1964.

73. Harper, A.A.: Physiological factors regulating pancreatic secretion. Gastrenterology 36: 386 - 97, 1959.

74. Harper, A.A.: A gastric phase of pancreatic secretion. Gastroenterology 45: 279 - 81, 1963.

75. Harper, A.A., Kidd, C., and Scratcherd, T.: Vago-vagal reflex effects on gastric and pancreatic secretion and gastrointestinal motility. J. Physiol. 148: 417 - 36, 1959.

76. Harper, A.A., and MacKay, J.F.S.: The effects of pancreozymin and of vagal nerve stimulation upon the histological appearance of the pancreas. J. Physiol. 107: 89 - 96, 1948.

77. Harper, A.A., and Raper, H.S.: Pancreozymin, a stimulant of the secretion of pancreatic enzymes in extracts of the small intestine. J. Physiol. 102: 115 - 25, 1943.

78. Harper, A.A., and Vass, C.C.: The control of external secretion of the pancreas in cats. J. Physiol. 99: 415 - 435, 1941.

79. Hayama, T., Magee, D.F., and White, T.T.: Influence of autonomic nerves of the daily secretion of pancreatic juice in dogs. Ann. Surg. 158: 290 - 4, 1963.

80. Hebb, C.O.: The effect of insulin administration on the response of the pancreas to parasympathetic stimulation. Quart. J.Exptl. Physiol. 26: 339 - 54, 1937.

81. Heidenhain, R.: Beiträge zur Kenntnis des Pankreas. Arch. Ges. Physiol. 10: 557 - 632, 1875.

82. Hellman, G.: Der Einfluß von Gallensalzen auf die exokrine Sekretion des Pankreas beim Schwein. Diss. München, 1970.

83. Helms, C.H., Meredith, J.H., and Duncan, C.R.: An effect of postganglionic autonomic neuroformations in the pancreas. Ann. Surg. 160: 189 - 92, 1969.

84. Henriksen, F.W.: The interaction of secretin and pancreozymin on the external secretion in dogs. Acta Physiol. Scand. 70: 241 - 9, 1967.

85. Heß, W.R.: Die Organisation des vegetativen Nervensystems. Basel: Benno Schwabe und Co, 1948.

86. Hickson, J.C.D.: The effect of stimulation of the vagus nerves on pancreatic secretion in the pig.

J. Physiol. 168: 24 - 25p, 1963.

87. Holmquist, B.: Secretion of pancreatic juice following vagotomy. Acta. Chir. Scand. 130: 111 - 15, 1965.

88. Hong, S.S., Chin, D.S., and Hur, K.B.: Influence of hexmethonium and some dietary factors of human pancreatic and bile secretion. J. Appl. Physiol. 16: 810 - 14, 1961.

89. Hudock, J., and Lawrence, W.: Gastric control of pancreatic secretion. An experimental study. Surgery 46: 682 - 7, 1959.

90. Ivy, A.C.: Recent advances in the physiology of gastric and pancreatic secretion. Northwest. Med. J. 25: 589 - 92, 1926.

91. Ivy, A.C. Farell, J.I., and Lueth, H.: Contribution to the physiology of the pancreas. III. A hormone for external pancreatic secretion. Amer. J. Physiol. 82: 27 - 33, 1927.

92. Janowitz, H.D., and Dreiling, D.A.: The pancreatic secretion of fluid and elektrolytes. Ciba Foundation Symposium, The Exocrine Pankreas, normal and abnormal functions. Boston, Little, Brown und Co, 1962.

93. Junquera, L.C.U., Rothschild, H.A., and Wugman, J.: The action of atropine on pancreatic secretion. J. Pharmacol. 13: 71 - 3, 1958.

94. Kalser, M.H., and Grossman, M.J.: Pancreatic secretion in dogs with ethionine induced pancreatitis. Gastroenterology 26: 189 - 97, 1954.

95. Kogen, B.E.: Über den Einfluß des bedingten Nahrungsreizes auf die sekretorische Pankreasfunktion. Z. Klin. Med. 117: 203 - 9, 1931.

96. Korovitsky, L.K.: The part played by the ducts in the pancreatic secretion. J. Physiol. 57: 215 - 23, 1923.

97. Kudrewezki, B.B.: Beiträge zur Physiologie der Absonderung - dritte Mitteilung. Chemismus der Pankreasabsonderung unter dem Einfluß der Nervenreizung. Arch. Anat. Physiol. Anat. Abt. 1894, p. 83 - 116

98. Kure, K., and Fug, M.: II. Influence of the spinal parasympathetic on the blood vessels and on the external secretion of the pancreas. Quart. J. Exptl. Physiol. 22: 323 - 328, 1933.

99. Kuschinsky, G., and Lüllmann, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1970.

100. Kyle, G.C., Machella, T.E., Lorber, S.H., Hilsman, J.T., Reinhold, J.G., and Brown, J.C.: The use of urecholine as a stimulant for the external secretion of the pancreas. Gastroenterology 16: 285 - 93, 1950.

101. Lagerlöf, H.: The secretin test of pancreatic function. Quart. J.Med. 8: 115, 1939.

102. Lagerlöf, H., and Welin, G.: Pancreatic secretion after secretin during insulin hypoglycemia and after graded amounts of secretin. Acta. Med. Scand. 91: 397 - 408, 1937.

103. Lande, J.S. de la, and Whelan, R.F.: The role of lactic acid in the vasodilator action of adrenaline in the human limb. J. Physiol. 162: 151 - 54, 1962.

104. Lenninger, S.G., Magee, D.F., and White, T.T.: Effect of gastric, extragastric and truncal vagotomy on the external secretion of the pancreas in the dog. Ann. Surg. 162: 1057 - 62 1965

105. Leufgen, H.G.: Zur Histologie des vegetativen Nervensystems an Pankreasgefäßen und am Pankreasgang des normalen und alloxandiabetischen Hunden. Acta. Anat. 69: 26 - 40, 1968.

106. Lin, T.M., and Alphin, R.S.: Vagal secretory nerves for pancreatic secretion in the rat. Amer. J. Physiol. 197: 555 - 557, 1959.

107. Lin, T.M., and Grossman, M.I.: Dose response relationship of pancreatic enzyme stimulants: pancreozymin and metacholine. Amer. J. Physiol. 186: 52 - 6, 1956.

108. Lin, T.M., and Ivy, A.C.: Relation of secretin to the parasympathetic mechanism for pancreatic secretion. Amer. J. Physiol. 189: 361 - 8, 1957.

109. Löweneck, H.: Vagotomie und Pankreasinnervation. Langenbecks Arch. Chir. 324: 44 - 59, 1969.

110. Magee, D.F.: An investigation into the external secretion of the pancreas in sheep. J. Physiol. 158: 132, 1961.

111. Magee, D.F., Fragola, L.A., and White, T.T.: Influence of parasympathetic innervation on the volume of pancreatic juice. Ann. Surg. 161: 15 - 20, 1965.

112. Magee, D.F., Fragola, L.A., and White, T.T.: Gasroacid and the gastropancreatic distention reflex. Gastroenterology 44: 811 - 2, 1963.

113. Magee, D.F., and White, T.T.: Influence of vagal stimulation on secretion of pancreatic juice in the pig. Ann. Surg. 161: 605 - 7, 1965.

114. Magee, D.F., White, T.T., and Elmslie, R.G.: The importance of the vagi in the regulation of the external pancreatic secretion. Biochem. Pharmacol. (Suppl.) 12: 133, 1963.

115. Mellanby, J.: Mechanism of pancreatic digestion; function of secretin. J. Physiol. 60: 85 - 91, 1925.

116. Merendino, K.A.: Vagotomy for the relief of pain secondary to pancreatic carcinoma. Amer. J. Surg. 108: 1 - 2, 1964.

117. Modrakowski, G.: Zur Innervation des Pankreas: Wirkung des Atropins auf die Bauchspeicheldrüse. Arch. Ges. Physiol. 114: 487 - 507, 1906.

118. Mosely, R.L.: The innervation of the pancreas in the cat. Anat. Rec. 70: Suppl. 58, 1938.

119. Müller, E.: Zur Kenntnis der Ausbreitung und Endigungsweise der Magen-, Darm- und Pankreasnerven. Arch. Mikr. Anat. 40: 390 - 409, 1892.

120. Nakamura, M., English, G., and Magee, D.F.: Relationship between pancreozymin and cholinerg stimulation of pancreatic secretion. Canadian J. Physiol. Pharmacol. 47: 33 - 8, 1969.

121. Pallin, B.: Neural and humoral control of the gallbladder emtying mechanism in the cat. Acta.Physiol. Scand. 60: 358 - 62, 1964.

122. Passaro, E., and Grossman, M.I.: Studies of the gastric phase of pancreatic secretion. Gastroenterology 44: 864, 1963.

123. Pavlov, J.P.: Beiträge zur Physiologie der Absonderungen. Centr. Physiol. 2: 137 - 8, 1888.

124. Pavlov, J.P.: Beiträge zur Physiologie der Absonderungen. Innervation der Bauchspeicheldrüse. Arch.Ges. Physiol. Suppl. 176 - 200, 1893.

125. Pavlov, J.P.: The work of digestive glands. (2nd ed.), translated by W.H. Thompsen. Philadelphia: Lippincot, p. 59 - 64, 1910.

126. Pe Thein, M., and Schofield, B.: Release of gastrin from the pyloric antrum following vagal stimulation by shamfeeding in dogs. J. Physiol. 148: 291 - 305, 1959.

127. Pfiffer, R.B., Stephenson, H.E., and Hinton, J.W.: The effect of thoracolumbar sympathectomy and vagus resection on pancreatic function in man. Ann. Surg. 136: 585 - 92, 1952.

128. Pincus, I.J., Thomas, J.E., and Lachman, P.O.: Effect of vagotomy on secretion of pancreatic juice after ingestion of various foodstuffs. Fed. Proc. 7: 37, 1948.

129. Pines, L., and Toropowa, M.: Zur Innervation des Pankreas. Z. Mikr. Anat. Forsch. 20: 20 - 50, 1930.

130. Plummer, N.J., Deuel, jr., and Cowgill, G.R.: The role of the liver in pancreatic secretion. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 21: 380, 1924.

131. Popielski, L.: Über die sekretionshemmenden Nerven der Bauchspeicheldrüse. Centr. Physiol. 10: 405 - 9. 1896.

132. Popielski, L.: Über die peripher reflektorischen Nervenzentren des Pankreas. Arch. Ges. Physiol. 86: 231, 1901.

133. Preshaw, R.M.: Integration of nervous and hormonal mechanism for external pancreatic secretion. Handbook of Physiology, Section 6: Alimentary Canal, Volume II: Secretion. Amer. Physiolog. Society, Williams and Wilkins, Baltimore (U.S.A.), p. 997 - 1005, 1967.

134. Preshaw, R.M.: Gastric phase of pancreatic secretion. Fed. Proc. 25: 1454 - 7, 1966.

135. Preshaw, R.M., Adashek, K., Cooke, A.R., and Grossman, M.I.: Failure of Urecholine to potentiate the pancreatic response to exogenous stimuli. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 119: 1040 - 44, 1965.

136. Preshaw, R.M., Cooke, A.R., and Grossman, M.I.: Pancreatic secretion induced by stimulation of the pyloric area of the stomach. Science 148: 1347 - 48, 1965.

137. Preshaw, R.M., and Grossman, M.I.: Stimulation of pancreatic secretion by extracts of the pyloric gland area of the stomach. Gastroenterology 48: 36 - 44, 1965.

138. Preshaw, R.M., Cooke, A.R., and Grossman, M.I.: Sham-feeding and pancreatic secretion in dog. Gastroenterology 50: 171 - 78, 1966.

139. Rasenkow, J.P.: Einfluß der Vagotomie auf die Sekretionstätigkeit des Pankreas. Arch. Ges. Physiol. 223: 146 - 155, 1930.

140. Rein-Schneider: Einführung in die Physiologie des Menschen. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1964.

141. Richins, C.A.: The innervation of the pancreas. J. Comp. Neurol. 83: 223 - 36, 1945.

142. Routley, E., Mann, F.C., Bollman, J.L., and Grindlay, J.H.: Effect of vagotomy on pancreatic secretion in dogs with chronic pancreatic fistula.Surg.Gynec.Obstet. 95: 529 - 36, 1952.

143. Rudick, J.: Effects of vagal nerve innervation on the biliary system. Lancet 1: 579 - 81, 1964.

144. Sarles, H.: Cephalic phase of pancreatic secretion in man. Gut 9: 214 - 21, 1968.

145. Savich, W.W.: Beiträge zur Physiologie der Pankreassaftsekretion. Zentr. Ges. Physiol. Pathol. Stoffwechsels 4: 1 - 18, 1909.

146. Schapiro, H.: Inhibition of the secretin mechanism by local anesthetics. Ann. Surg. 31: 139 - 41, 1965.

147. Schoen, H.: Über die Physiologie des exokrinen Pankreas. Münch. Med. Wschr. 104: 889 - 93, 1962.

148. Sergeyeva, M.A.: Microscopic changes in the pancreatic gland of the cat produced by sympathetic and parasympathetic stimulation. Anat. Rec. 71: 319 - 35, 1938.

149. Shingleton, W.W., Fawcett, B., and Wetter, J.S.: Pancreatic secretion and response to secretin after vagotomy and sympathectomy. Surg. Forum 1:

155 - 61, 1950.

150. Slayback.: Secretory response of the pancreas to topical anesthetic block of the small bowel. Surg. Forum 60: 840 - 3, 1966.

151. Slayback, J.B.: The innervation pancreatic secretory mechanism response to topical anesthetic block of the small bowel.Surgery 61: 591 - 5, 1967.

152. Smirnow A.J.: Zur Physiologie der Pankreassekretion. Arch. Ges. Physiol. 147: 234 - 48, 1912.

153. Snape, W.J.: Studies on gallbladder in anestheticed dogs before and after vagotomy. Gastroenterology 10: 129, 1948.

154. Ssobolew, L.W.: Zur Innervation der Bauchspeicheldrüse beim Menschen. Anat. Anz. 41: 462 - 64, 1912.

155. Stahl, M.: Electrone microscope studies on the vegetative innervation of the pancreas. Z. Mikr. Anat. Forsch. 70: 62 - 102, 1963.

156. Stam, A.C., Jr., and Honig, C.R.: Interaction of catecholamines and cardiac relaxing substance. Biochem. biophys. Acta. 58: 139 - 140, 1962.

157.Tankel, H.J., and Hollander, F.: The relation between pancreatic secretion and local blood flow. Gastroenterology 32: 633 - 41, 1957.

158. Tankel, H.J., and Hollander, F.: Effect of vagotomy on pancreatic secretion. Amer. J. Physiol. 193: 393 - 99, 1958.

159. Thistlethwaite, J.R.: The effect of Banthine, vagotomy and subtotal gastrectomy upon pancreatic secretion. Surg. Ganecol. Obstet.93: 616 - 20, 1951.

160. Thomas, J.E.: Neural regulation of pancreatic secretion. Handbook of Physiology Section G: Alimentary Canal Volume II: Secretion, Amer. Physiolog. Society, Williams und Wilkins, Baltimore (USA)

p. 955 - 68, 1967.

161. Thomas, J.E.: The functional innervation of the pancreas. Rev. Gastroenterol. 15: 813 - 820, 1948.

162. Thomas, J.E.: The external secretion of the pancreas. Springfield, III.: Thomas, p. 105 - 120, 1950.

163. Thomas, J.E.: Mechanism of action of pancreatic stimuli studied by means of atropinlike drugs. Amer. J. Physiol. 206: 124 - 28, 1964.

164. Thomas, J.E., and Crider, J.O.: The secretion of pancreatic juice in the presence of atropine or hyocyamine in chronic fistula dogs. J. Pharmacol. Exptl. Therap. 87: 81 - 9, 1946.

165. Thoams, J.E., and Crider, J.O.: Changes in concentration of enzymes in pancreatic juice after giving insulin. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 64: 27 - 31, 1947.

166. Thomas, J.E., and Swena, E.M.: The effect of local anesthetics applied to the intestinal mucosa on the response of the pancreas to intestinal stimuli. Fed. Proc. 22: 664, 1963.

167. Tonkich, A.: Zur Physiologie des Pankreas. Arch. Ges. Physio 206: 525 - 53, 1924.

168. Wang, C.C., and Grossman, M.I.: Physiological determinations of release of secretin and pancreozymin from intestine of dogs with transplanted pancreas. Amer. J. Physiol. 164: 527 - 45, 1951.

169. Wang, C.C., Grossman, M.I., and Ivy, A.C.: Effect of secretin and pancreozymin on amylase and alkaline phosphatase secretion by the pancreas in dogs. Amer. J. Physiol. 154: 358 - 68, 1948.

170. Watari, N.: The structure of nervous elements in the pancreas of some vertrebrates. Z. Zellf. 85: 291 - 314, 1968.

171. White, T.T., Alexander, M.C., and Magee, D.F.: Gastropancreatic reflex after various gastric operations. Surg. Forum 13: 286 - 8, 1962.

172. White, T.T., Hayama, T., and Magee, D.F.: Alternate nervous pathways for the gastropancreatic reflex. Gastroenterology 30: 615 - 8, 1960.

173. White, T.T., Lund, H.G., and Magee, D.F.: Evidence for the existence of a gastropancreatic reflex. Amer. J. Physiol. 198: 725 - 8, 1960.

174. White, T.T., and Magee, D.F.: The splanchnic nerves and the gastropancreatic distention reflex. Gastroenterology 45: 698, 1963.

175. Yamaguchi, F.: Action of autonomic nerves arising from visceral organs upon the heart. Acta Neuroveg. 28: 224 - 33, 1966.